

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-181210

(P2001-181210A)

(43) 公開日 平成13年7月3日(2001.7.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
	31/4015		31/4015
	31/41		31/41
A 6 1 P 19/00		A 6 1 P 19/00	
	19/10		19/10
審査請求 有 請求項の数27 O L (全 30 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-390594(P2000-390594)
(22) 出願日 平成12年12月22日(2000.12.22)
(31) 優先権主張番号 60/171353
(32) 優先日 平成11年12月22日(1999.12.22)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(72) 発明者 キンバリー・オキーフェ・キャメロン
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グ
ロトン, イースタン・ポイント・ロード,
ファイザー・グローバル・リサーチ・アン
ド・ディベロプメント
(74) 代理人 100089705
弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨粗鬆症の治療における E P 4 受容体選択的アゴニスト

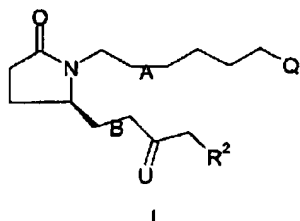
(57) 【要約】

る化合物である方法に関する。

【課題】 骨粗鬆症の治療用の E P 4 受容体選択的アゴニストを提供すること。

【解決手段】 本発明は、低骨量を示す状態、特に、骨粗鬆症、虚弱、骨粗鬆症骨折、骨欠損、小児特発性骨減少、歯槽骨減少、下顎骨減少、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨減少、またはプロテアーゼ内方成長を治療する方法であって、E P 4 受容体選択的プロスタグランジンアゴニストであるプロスタグランジンアゴニストを投与することを含む上記方法に関する。本発明は、特に、該 E P 4 受容体選択的アゴニストが式 I

【化1】



(式中、変数は、明細書中に定義の通りである)を有す

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳動物の低骨量を示す状態を治療する方法であって、該哺乳動物に、EP4受容体選択的アゴニスト、そのプロドラッグ、または該EP4受容体選択的アゴニストまたは該プロドラッグの薬学的に許容する塩を投与することを含む上記方法。

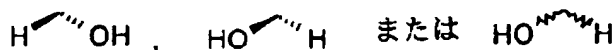
【請求項2】 前記状態が、骨粗鬆症、虚弱、骨粗鬆症骨折、骨欠損、小児特発性骨減少、歯槽骨減少、下顎骨減少、骨折、骨切術、歯周炎に関連した骨減少、またはプロテアーゼ内方成長である請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記組成物を全身投与する請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記組成物を局所投与する請求項2に記載の方法。

【請求項5】 前記状態が虚弱である請求項2に記載の方法。

【請求項6】 前記状態が骨粗鬆症である請求項2に記載の方法。



であり；R²は、 α -チエニル、フェニル、フェノキシ、一置換フェニルまたは一置換フェノキシであり、該置換基は、クロロ、フルオロ、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルまたは(C₁-C₃)アルキルであり；R³は、水素、(C₁-C₅)アルキル、フェニルまたはp-ビフェニルであり；R⁴は、COR⁵またはSO₂R⁵であり；そしてR⁵は、フェニルまたは(C₁-C₅)アルキルである)を有する化合物、そのプロドラッグ、または該化合物または該プロドラッグの薬学的に許容する塩である請求項1に記載の方法。

【請求項9】 前記EP4受容体選択的アゴニストが、Qが5-テトラゾリルであり且つUが

【化3】



である式Iの化合物である請求項8に記載の方法。

【請求項10】 前記化合物が、5R-(3S-ヒドロキシ-4-フェニルブト-1-エニル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オンである請求項9に記載の方法。

【請求項11】 前記化合物が、5S-(3R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オンである請求項9に記載の方法。

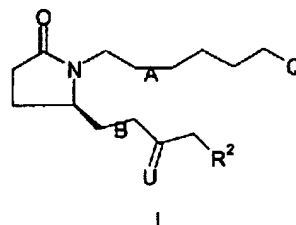
【請求項12】 前記化合物が、5S-(4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)ピロリジン-2-オンである請求項9に記載の方法。

【請求項13】 前記化合物が、5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)ピロリジン-2-オンである請求項9に記載の方法。

【請求項7】 前記状態が骨折または骨粗鬆症骨折である請求項2に記載の方法。

【請求項8】 前記EP4受容体選択的アゴニストが、式I

【化1】



(式中、Qは、COOR³、CONHR⁴またはテトラゾール-5-イルであり；Aは、単結合またはシス二重結合であり；Bは、単結合またはトランス二重結合であり；Uは、

【化2】

ル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンである請求項9に記載の方法。

【請求項14】 前記EP4受容体選択的アゴニストが、QがCOOHであり且つUが

【化4】



である式Iの化合物である請求項8に記載の方法。

【請求項15】 前記化合物が、7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項14に記載の方法。

【請求項16】 前記化合物が、7-[2R-(3S-ヒドロキシ-4-フェニルブト-1-エニル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸である請求項14に記載の方法。

【請求項17】 前記化合物が、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項14に記載の方法。

【請求項18】 前記化合物が、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項14に記載の方法。

【請求項19】 前記化合物が、7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項14に記載の方法。

【請求項20】 前記化合物が、7-{2S-[4-

(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項14に記載の方法。

【請求項21】 前記化合物が、

7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 7-(2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸; 7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 5S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン; および5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンより選択される請求項8に記載の方法。

【請求項22】 7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 7-(2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸; 7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 5S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン; および5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンより選択される化合物。

【請求項23】 7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項22に記載の化合物。

【請求項24】 5S-(4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)ピロリジン-2-オンである請求項22に記載の化合物。

【請求項25】 7-(2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項22に記載の化合物。

【請求項26】 7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項22に記載の化合物。

【請求項27】 5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-

トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンである請求項22に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、脊椎動物、特に、ヒトを含めた哺乳動物において、骨減少を妨げ、骨量を回復させまたは増加させ、そして低骨量および/または骨欠損を示す状態の治療を含めた骨治療を促進するのに有用であるプロスタグランジンアゴニストを含む方法および医薬組成物に関する。本発明は、具体的には、EP4受容体選択的プロスタグランジンアゴニストを含む方法および医薬組成物に関する。

【0002】骨粗鬆症は、低骨量および骨組織の衰退を特徴とする全身性骨格疾患であり、結果として、骨脆弱性および骨折感受性の増加を伴う。米国では、その状態は、2500万人を越える人々に影響を及ぼし、年に500,000件の脊柱骨折、250,000件の股関節骨折および240,000件の手根骨折を含めた130万件を越える骨折を毎年引き起こしている。股関節骨折は、骨粗鬆症の最も深刻な結果であり、5~20%の患者が1年以内に死亡し、生存者の50%以上が不能状態にある。

【0003】高齢者は、骨粗鬆症の危険度が最も大きく、したがって、その問題は、集団の高齢化と共に有意に増加すると考えられる。世界的な骨折発生率は、次の60年間で3倍に増加すると予想され、一つの研究では、2050年までに世界的に450万件の股関節骨折があると推定している。

【0004】女性は、男性よりも骨粗鬆症の危険度が大きい。女性は、閉経後の5年間に骨減少の急激な加速を経験する。危険度を増加させる他の因子には、喫煙、アルコール乱用、座る生活習慣および低カルシウム摂取が含まれる。

【0005】

【従来の技術】現在、骨粗鬆症の治療には、二つの主要な種類の医薬療法がある。第一は、骨組織の再吸収を減少させる抗再吸収化合物の使用である。

【0006】エストロゲンは、抗再吸収薬の一例である。エストロゲンは骨折を減少させることが知られている。更に、Blackらは、EP0605193A1号において、エストロゲンが、特に経口摂取された場合、LDLの血漿レベルを低下させ、有益な高密度リポタンパク質(HDL)の血漿レベルを上昇させるということを報告している。しかしながら、エストロゲンは、確定した骨粗鬆症骨格において若年成人レベルまで戻って骨を修復させることができない。更に、長期エストロゲン療法は、子宮癌、子宮内膜癌およびおそらくは乳癌の危険度の増加を含めた、多くの女性がこの治療を避ける原因となる様々な疾患に関係している。エストロゲン療法に関

係したかなり望ましくない作用により、血清LDLへの所望の作用を有するが、望ましくない作用を引き起こさない代わりの骨粗鬆症治療法を開発する要求が支持される。

【0007】骨粗鬆症の治療のための第二の種類の医薬療法は、骨形成を促し且つ骨量を増加させる同化作用薬の使用である。この種類の物質は、確定した骨粗鬆症骨格まで骨を修復させると考えられる。

【0008】いくつかのプロスタグランジンアゴニストは、例えば、腎血管拡張薬として有用であるとして、GB1478281号、GB1479156号、および米国特許第4,175,203号、同第4,055,596号、同第4,175,203号、同第3,987,091号および同第3,991,106号に開示されている。

【0009】米国特許第4,033,996号には、腎血管拡張薬として、血栓形成の防止のために、成長ホルモン放出を引き起こすのに、および免疫応答の調節因子として有用であるいくつかの8-アザ-9-オキソ（およびジオキソ）-チア-11,12-セコプロスタグランジンが開示されている。

【0010】フランス特許第897,566号には、神経病、精神病または心臓血管病の治療のためのいくつかのアミノ酸誘導体が開示されている。J.Org.Chem. 26;1961:1437 には、N-アセチル-N-ベンジル-p-アミノフェニルメルカプト酢酸が開示されている。

【0011】米国特許第4,761,430号には、脂質低下薬としてのいくつかのアリールベンゼンスルホンアミド化合物が開示されている。米国特許第4,443,477号には、脂質低下薬としてのいくつかのスルホンアミドフェニルカルボン酸が開示されている。

【0012】米国特許第3,528,961号には、染料としてのいくつかのε-カプロラクタム誘導体が開示されている。米国特許第3,780,095号には、胆汁分泌促進薬としてのいくつかのアシル化アニリノカルボン酸が開示されている。

【0013】米国特許第4,243,678号には、胃潰瘍の治療において有用な、皮脂腺排出阻害薬としての、および皮膚炎症と戦うためのいくつかのアシルヒドロカルビルアミノアルカン酸が開示されている。

【0014】米国特許第4,386,031号には、抗アレルギー薬、血栓性凝集阻害薬、抗炎症薬および脂質低下薬としてのいくつかのN-ベンゾイル-ω-アニリノアルカンカルボン酸が開示されている。

【0015】骨粗鬆症に加えて、約2000万〜2500万人の女性および増加しつつある多数の男性には、減少した骨量の結果として認められうる脊椎骨折があり、米国だけでも、更に250,000件の股関節骨折が毎年報告されている。後者の場合は、最初の2年以内の12%の死亡率および30%の割合の患者が骨折後にナー

シングホームケアを必要とすることに関係している。これは既に重大なことであるが、これら骨折の遅くまたは不完全な治癒ゆえの回復期の経済的且つ医学的重要性は、一般市民の高齢化によって増加すると考えられる。

【0016】エストロゲンは、四肢骨折の治癒の質を向上させることが示されている（Bolander ら, 38th Annual Meeting Orthopedic Research Society, 1992）。したがって、エストロゲン補充療法は、骨折修復の治療法として有効なはずである。しかしながら、エストロゲン療法を行っている患者の承諾は、月経の再開、乳房痛、増加する子宮癌の危険度、増加する乳癌の知覚危険度、およびプロゲステロンの併用を含めたその副作用のために、比較的不充分である。更に、男性は、エストロゲン処置の使用を拒否する可能性がある。消耗性の骨折に苦しむ患者にとって有益であると考えられ且つ患者の承諾を増加させると考えられる療法が要求される。

【0017】プロスタグランジンE₂（PGE₂）は、閉経後骨粗鬆症のモデルである卵巣摘出術（OVX）を施されたラットモデルにおいて、損なわれた骨を修復することができるということが示されている。Ke,H.Z., ら, Bone, 23:249-255,1988。しかしながら、PGE₂に関係した重症な副作用がある。Jee,W.S.S. および Ma,Y.F., Bone, 21:297-304,1997。

【0018】

【発明が解決しようとする課題】様々な骨粗鬆症療法があるが、当該技術分野において、別の骨粗鬆症療法が引き続き要求され且つ引き続き探究されている。更に、骨折治癒療法が要求されている。更に、例えば、骨の腫瘍によって引き起こされるまたは生じる欠損のような欠損が存在する骨格部分への骨再成長を促進しうる療法が要求されている。更に、骨移植片が必要とされる骨格部分への骨再成長を促進しうる療法が要求されている。

【0019】

【課題を解決するための手段】本発明は、哺乳動物の低骨量を示す状態を治療する方法であって、該哺乳動物に、EP4受容体選択的アゴニスト、そのプロドラッグ、またはそのEP4受容体選択的アゴニストまたはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を投与することを含む上記方法に関する。

【0020】本発明は、特に、前記状態が、骨粗鬆症、虚弱、骨粗鬆症骨折、骨欠損、小児特発性骨減少、歯槽骨減少、下顎骨減少、骨折、骨切術、歯周炎に関連した骨減少、またはプロテアーゼ内方成長であるこのような方法に関する。本発明の好ましい実施態様において、EP4受容体選択的アゴニストは、全身に、例えば、経口で、皮下に、筋肉内にまたはエアゾルによって投与される。本発明の他の好ましい実施態様において、EP4アゴニストは局所投与される。

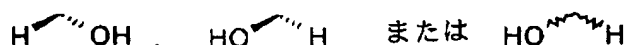
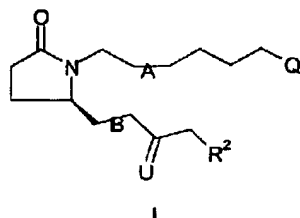
【0021】本発明の方法は、前記状態が虚弱である場合、特に有用である。本発明の方法は、前記状態が骨粗

鬆症である場合にも、特に有用である。本発明の方法は、前記状態が骨折または骨粗鬆症骨折である場合にも、特に有用である。

【0022】本発明の方法において用いるのに好ましいEP4選択的アゴニストには、式I

【0023】

【化5】



【0026】であり；R²は、 α -チエニル、フェニル、フェノキシ、一置換フェニルおよび一置換フェノキシであり、それら置換基は、クロロ、フルオロ、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルまたは(C₁-C₃)アルキルであり；R³は、水素、(C₁-C₅)アルキル、フェニルまたはp-ビフェニルであり；R⁴は、C₁OR⁵またはSO₂R⁵であり；そしてR⁵は、フェニルまたは(C₁-C₅)アルキルである)を有する化合物、それらのプロドラッグおよびそれら化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0027】本発明の方法において用いるのに好ましい群の式IのEP4受容体選択的アゴニストは、Qが5-テトラゾリルであり且つUが

【0028】

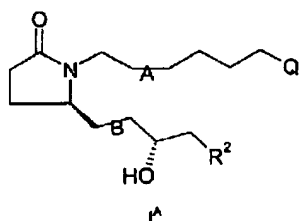
【化7】



【0029】であり、式I^A

【0030】

【化8】



【0031】を有する化合物を形成している式Iの化合物である。この群内の特に好ましい化合物には、5S-(4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)ピロリジン-2-オン；5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-

【0024】(式中、Qは、COOR³、CONHR⁴またはテトラゾール-5-イルであり；Aは、単結合またはシス二重結合であり；Bは、単結合またはトランス二重結合であり；Uは、

【0025】

【化6】

ヘキシル)-ピロリジン-2-オン；5R-(3S-ヒドロキシ-4-フェニルブト-1-エニル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン；および5S-(3R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オンが含まれる。

【0032】本発明の方法において用いるためのもう一つ好ましい群の式IのEP4受容体選択的アゴニストは、QがCOOHである式Iの化合物である。この群内の特に好ましい化合物には、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸；7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸；7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸；7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸；および7-[2R-(3S-ヒドロキシ-4-フェニルブト-1-エニル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸が含まれる。

【0033】好ましくは、閉経後の女性および60歳を越えた男性を治療する。更に好ましいのは、年齢に関係なく、有意に減少した骨量を有する、すなわち、若年者の正常レベルより低い1.5標準偏差より大のまたはに等しい個体である。

【0034】本発明の方法において、低骨量を示す状態には、例えば、骨粗鬆症、小児特発性骨減少、歯槽骨減少、下顎骨減少、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨減少、およびプロテゼ内方成長のような状態が含まれる。

【0035】“続発性骨粗鬆症”を治療する方法も、本

発明の方法の範囲内に含まれる。“続発性骨粗鬆症”には、脊椎動物、例えば、哺乳動物（ヒトを含めた）におけるグルココルチコイドに誘発される骨粗鬆症、甲状腺機能亢進に誘発される骨粗鬆症、固定に誘発される骨粗鬆症、ヘパリンに誘発される骨粗鬆症および免疫抑制に誘発される骨粗鬆症が含まれる。これら方法は、その脊椎動物、例えば、哺乳動物に、“続発性骨粗鬆症”治療量のEP4受容体選択的プロスタグランジンアゴニスト、そのプロドラッグ、またはそのEP4受容体選択的プロスタグランジンアゴニストまたはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を投与することによって行われる。

【0036】本発明の尚もう一つの態様は、脊椎動物、例えば、哺乳動物（ヒトを含めた）において骨移植片を強化する、脊椎骨結合を引き起こす、長骨伸長を促進する、顔面再構築、上顎骨再構築および／または下顎骨再構築後の骨治癒を促進する方法であって、顔面再構築、上顎骨再構築または下顎骨再構築を施されたその脊椎動物、例えば、哺乳動物に、骨強化量のEP4受容体選択的プロスタグランジンアゴニスト、そのプロドラッグ、またはそのEP4受容体選択的プロスタグランジンアゴニストまたはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を投与することを含む上記方法に関する。本発明の活性EP4受容体選択的プロスタグランジンアゴニストは、骨再構築部位に局所的に与えられてよいしまたは全身投与されてよい。

【0037】好ましい用量は、約0.001〜約100mg/kg/日のEP4受容体選択的アゴニスト、そのプロドラッグ、またはその化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩である。特に好ましい用量は、約0.01〜約10mg/kg/日のEP4受容体選択的アゴニスト、そのプロドラッグ、またはその化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩である。

【0038】“低骨量を示す（1種類または複数の）状態”という句は、骨量のレベルが、世界保健機構“Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994), Report of a World Health Organization Study Group. World Health Organization Technical Series 843”による基準に規定される年齢特異的標準より低い状態を意味する。“低骨量を示す（1種類または複数の）状態”に含まれるのは、上記のような原発性および続発性の骨粗鬆症である。更に含まれるのは、歯周病、歯槽骨減少、骨切術後および小児特異性骨減少である。“低骨量を示す（1種類または複数の）状態”という句には、脊柱の弯曲、身長減少およびプロテアーゼ手術のような、骨粗鬆症の長期合併症も含まれる。

【0039】“低骨量を示す（1種類または複数の）状態”という句は、骨粗鬆症を含めた上記のような疾患を発症する可能性が平均より有意に高いことが知られている脊椎動物、例えば、哺乳動物（例えば、閉経後の女

性、50歳を越えた男性）も意味する。他の骨量増加または増強用途には、骨回復、骨折治癒速度を増加させること、骨移植片手術を完全に置換すること、成功した骨移植片の治癒速度を増加させること、顔面再構築または上顎骨再構築または下顎骨再構築後の骨治癒、プロテアーゼ内方成長、脊椎骨結合、または長骨伸長が含まれる。

【0040】本発明の方法は、脊椎融合ケージ、脊椎融合ハードウェア、内部および外部骨固定装置、ネジおよびピンのような整形外科用装置と一緒に用いることもできる。

【0041】当業者は、骨量という用語が、実際には、時々、骨鉱質密度と称される（厳密には正しくないが）単位面積当たりの骨量を意味することを理解するであろう。本明細書中で用いられる“治療すること”、“治療する”または“治療”という用語には、防止的（例えば、予防的）、待期的および治癒的処置が含まれる。

【0042】“薬学的に許容しうる”とは、担体、ビヒクル、希釈剤、賦形剤および／または塩が、製剤の他の成分と相容性でなければならないし、その受容者に有害であってはならないことを意味する。

【0043】“プロドラッグ”という表現は、投与後、いくつかの化学的または生理学的過程によって *in vivo* で薬物を放出する薬物前駆物質である化合物を意味する（例えば、プロドラッグは、生理学的pHにされた時にまたは酵素作用によって、所望の薬物形態に変換される）。典型的なプロドラッグは、分解すると、該当する薬物化合物を放出する。

【0044】“薬学的に許容しうる塩”という表現は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩および4-トルエンスルホン酸塩（これらに制限されるわけではない）のような陰イオンを含有する無毒性陰イオン塩を意味する。その表現は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムまたはプロトン化されたベンザチン（N, N'-ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン（N-メチルグルカミン）、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ピペラジンまたはトロメタミン（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール）（これらに制限されるわけではない）のような無毒性陽イオン塩も意味する。

【0045】本発明の方法は、減少した骨折率を生じる骨形成をもたらす。本発明は、骨粗鬆症および関連した骨障害の防止、遅延および／または後退をもたらす骨形成を増加させる方法を提供することにより、当該技術分野に有意に貢献する。

【0046】本発明は、7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-フェノキシフェニル）-ブチル〕-5-

オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 5S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン; 7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸; 7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; および5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンより選択される化合物にも関する。

【0047】本発明は、特に、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸にも関する。

【0048】本発明は、特に、5S-(4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシルピロリジン-2-オン)にも関する。

【0049】本発明は、特に、7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸にも関する。

【0050】本発明は、特に、7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸にも関する。本発明は、特に、5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンにも関する。

【0051】他の特徴および利点は、本発明を記載している明細書および請求の範囲から明らかであろう。

発明の詳細な記述

EP4受容体選択的アゴニストはいずれも、本発明のEP4受容体選択的アゴニストとして用いることができる。EP4選択的アゴニストは、EP4受容体亜種におけるIC50より少なくとも10倍大きい、EP1、EP2およびEP3受容体におけるIC50を有する化合物である。例えば、7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸は、16 nMのEP4受容体結合IC50を有するEP4受容体選択的PGE2アゴニストである。EP1、EP2およびEP3受容体亜種を含めた他のEP受容体亜種のいずれにおいても、7-(2-(3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸に関するIC50は、3200 nMより大きい。

【0052】式Iの化合物は、本明細書中に援用される

同一譲渡人のU. S. 4, 177, 346号に記載のように製造することができる。本発明の方法で用いられるEP4受容体選択的アゴニストは、いずれも、脊椎動物、例えば、哺乳動物、特に、ヒトにおいて骨形成を刺激し且つ骨量を増加させる物質としての治療的使用に適応する。骨形成は、骨粗鬆症および骨に関連した障害の発症に密接に関係しているため、本発明の方法で用いられるアゴニストは、骨へのそれらの作用によって、骨粗鬆症を防止し、抑制しおよび/または後退させる。

【0053】本発明の方法で用いられるEP4選択的アゴニストの、脊椎動物、例えば、哺乳動物（特に、ヒト、具体的には、女性）の低骨量を示す状態（例えば、骨粗鬆症）の治療における医薬としての有用性は、受容体結合検定、サイクリックAMP検定、in vivo 検定および骨折治癒検定を含めた慣用的な検定におけるそれらアゴニストの活性によって示され、いずれの検定も以下に記載している。このような検定は、それらEP4選択的アゴニストの活性を互いに、および他の既知の化合物および組成物の活性と比較することができる手段も提供する。これら比較の結果は、脊椎動物、例えば、ヒトを含めた哺乳動物におけるこのような疾患の治療のための用量レベルを決定するのに有用である。

【0054】in vivo 検定

骨形成を刺激し且つ骨量を増加させる場合の骨同化作用剤の活性は、健全な雄または雌のラット、性ホルモンを欠損した雄（精巣摘出）または雌（卵巣摘出）のラットにおいて試験することができる。

【0055】いろいろな齢（3ヶ月齢など）の雄または雌のラットを実験に用いることができる。それらラットは、健全であるかまたは去勢（卵巣摘出または精巣摘出）されていて、プロスタグランジンアゴニストをいろいろな用量（1、3または10 mg/kg/日など）で30日間皮下注射されるまたは強制飼養される。去勢されたラットの場合、処置は、手術後の翌日に（骨減少を防止するために）または骨減少が既に生じた時点で（骨量を回復するために）開始する。実験中、ラットは全て、水、および1.46%カルシウム、0.99%リンおよび4.96 IU/gのビタミンD₃を含有するペレット状の市販飼料（Teklad Rodent Diet #8064, Harlan Teklad, マディソン, WI）に自由に接近させる。全てのラットに、屠殺する12日前および2日前に10 mg/kgカルセイン（calcein）を皮下注射する。それらラットを屠殺する。次の終点を決定する。

【0056】大腿骨鉱質測定値：各ラットから剖検時に右大腿骨を取り出し、“Regional High Resolution Scan”ソフトウェア（Hologic Inc., ウォルサム, MA）を装備した二重エネルギーX線吸収法（DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., ウォルサム, MA）を用いて走査する。走査視野寸法は5.08 x 1.902 cmであり、分解能は0.0254 x 0.0127 cm

であり、走査速度は7.25 mm/秒である。大腿骨走査画像を分析し、そして全大腿骨(WF)、遠位大腿骨幹端(DFM)、大腿骨幹(FS)および近位大腿骨(PF)の骨面積、骨鉱質含量(BMC)および骨鉱質密度(BMD)を測定する。

【0057】脛骨組織形態計測分析: 右脛骨を剖検時に取り出し、筋肉を取り除いた状態で切開し、三部分に切断する。近位脛骨および脛骨幹を、70%エタノール中で固定し、勾配濃度のエタノール中で脱水し、アセトン中で脱脂後、メタクリル酸メチル中に包埋する(Eastman Organic Chemicals, ロチェスター, NY)。

【0058】近位脛骨幹端の4 μ mおよび10 μ m厚さの前部切片を、Reichert-Jung Polycut Sミクロトームを用いて切断する。4 μ m切片は、修飾 Masson's Trichrome 染料で染色するが、10 μ m切片は染色されないままにする。各ラットからの一つの4 μ m切片および一つの10 μ m切片を、界面状骨組織形態計測用に用いる。

【0059】脛骨幹の10 μ m厚さの横断面を、Reichert-Jung Polycut Sミクロトームを用いて切断する。これら切片を、皮質骨組織形態計測用に用いる。

界面状骨組織形態計測: Bioquant OS/2組織形態計測システム(R&M Biometrics, Inc., ナッシュビル, TN)を、成長板-骨端接合部から1.2~3.6 mm遠位の近位脛骨幹端の二次海綿質骨の静的および動的組織形態計測に用いる。脛骨幹端部分の最初の1.2 mm部分は、測定を二次海綿質骨に制限するために削除する必要がある。4 μ m切片は、骨体積、骨構造および骨吸収に関する指数を決定するのに用いられるが、10 μ m切片は、骨形成および骨代謝回転に関する指数を決定するのに用いられる。

【0060】(I) 小柱骨体積および構造に関する測定値および計算値:

- (1) 全骨幹端面積(TV, mm^2): 成長板-骨端接合部から1.2~3.6 mm遠位の骨幹端面積。
- (2) 小柱骨面積(BV, mm^2): TV内の小柱の全面積。
- (3) 小柱骨周長(BS, mm): 小柱の全周長さ。
- (4) 小柱骨体積(BV/TV, %): $BV/TV \times 100$ 。
- (5) 小柱骨数(TBN, #/mm): $1.199/2 \times BS/TV$ 。
- (6) 小柱骨厚み(TBT, μ m): $(2000/1.199) \times (BV/BS)$ 。
- (7) 小柱骨離隔(TBS, μ m): $(2000 \times 1.199) \times (TV - BV)$ 。

【0061】(II) 骨吸収に関する測定値および計算値:

- (1) 破骨細胞数(OCN, #): 全骨幹端面積内の破骨細胞の全数。
- (2) 破骨細胞周長(OCP, mm): 破骨細胞によって覆われた小柱周長。
- (3) 破骨細胞数/mm(OCN/mm, #/mm): OCN/BS 。
- (4) 破骨細胞周長パーセント(%OCP, %): OC

$P/BS \times 100$ 。

【0062】(III) 骨形成および代謝回転に関する測定値および計算値:

- (1) 単カルセイン標識周長(SLS, mm): 1個のカルセイン標識で標識された小柱の全周長。
- (2) 二重カルセイン標識周長(DLS, mm): 2個のカルセイン標識で標識された小柱の全周長。
- (3) 標識間幅(ILW, μ m): 2個のカルセイン標識間の平均距離。
- (4) 鉱化性周長%(PMS, %): $(SLS/2 + DLS)/BS \times 100$ 。
- (5) 鉱質付加速度(MAR, $\mu\text{m}/\text{日}$): $ILW/\text{標識間隔}$ 。
- (6) 骨形成速度/基準表面(BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BS$ 。
- (7) 骨代謝回転率(BTR, %/y): $(SLS/2 + DLS) \times MAR/BV \times 100$ 。

【0063】皮質骨組織形態計測: Bioquant OS/2組織形態計測システム(R&M Biometrics, Inc., ナッシュビル, TN)を、脛骨幹皮質骨の静的および動的組織形態計測に用いる。全組織面積、髓腔面積、骨膜周長、皮質内周長、単標識周長、二重標識周長、および骨膜および内皮両表面上の標識間幅を測定し、そして皮質骨面積(全組織面積-髓腔面積)、皮質骨面積パーセント(皮質面積/全組織面積 $\times 100$)、髓面積パーセント(髓腔面積/全組織面積 $\times 100$)、骨膜および内皮の標識周長パーセント[(単標識周長/2+二重標識周長)/全周長 $\times 100$]、鉱質付加速度(標識間幅/間隔)、および骨形成速度[鉱質付加速度 \times [(単標識周長/2+二重標識周長)/全周長]]を計算する。

【0064】統計量: 統計量は、StatView 4.0パッケージ(Abacus Concepts, Inc., バークレー, CA)を用いて計算することができる。分散(ANOVA)試験の分析後、Fisher's PLSD(StatView, Abacus Concepts, Inc., 1918 Bonita Ave, バークレー, CA 94704-1014)を用いて、群間の差を比較する。

【0065】組換え体ヒトEP₄受容体を安定して過剰発現する293-S細胞系におけるcAMP上昇の測定
ヒトEP₄受容体の完全な読み取り枠を示すcDNAを、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応により、公表された配列(1)に基づいたオリゴヌクレオチドプライマーおよび鋳型としての一次ヒト肺細胞(EP₄)からのRNAを用いて生じさせる。cDNAを、pcDNA3(Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd., サン・ディエゴ, CA 92121)の多重クローニング部位中にクローン化し且つ用いて、リン酸カルシウム共沈降によって293-Sヒト胚腎細胞をトランスフェクションする。G418耐性コロニーを増殖させ、特異的[³H]PGE₂結合について調べる。高レベルの特異的[³H]PGE₂結合を示すトランスフェクションされた細胞を、Scatchard 分析によって更に特性決定して、PGE₂に関するBmaxおよびKdsを決定

する。化合物スクリーニングに選択される細胞系は、約256,400個/細胞の受容体を有し、PGE₂に関してK_d=2.9 nMである(EP₄)。親293-S細胞中の受容体の構成的発現は無視できる。細胞は、ウシ胎児血清(10%最終)およびG418(700 µg/ml最終)を補足されたRPMI中で維持される。

【0066】293-S/EP₄系におけるcAMP応答は、培養フラスコからの細胞を、激しく叩くことによって1 mlのCA⁺⁺およびMg⁺⁺欠損PBS中に離し、血清不含RPMIを1×10⁶個細胞/mlの最終濃度まで加え、3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx)を1 mMの最終濃度まで加えることによって測定される。1ミリリットルの細胞懸濁液を、それぞれ2 mlのネジ蓋付きマイクロ遠心管中に速やかに分別し、37°C、5%CO₂、95%相対湿度で蓋することなく10分間インキュベートする。次に、試験される化合物を、最終DMSOまたはエタノール濃度が1%であるように1:100希釈で細胞に加える。化合物を加えた直後に、遠心管に蓋をし、2回転倒させることによって混合し、37°Cで12分間インキュベートする。次に、100°Cで10分間のインキュベーションによって試料を溶解させ、直ちに氷上で5分間冷却する。細胞破片を1000×gで5分間の遠心分離によってペレットにし、透明になった溶解産物を新しい管に移す。cAMP濃度は、商業的に入手可能なcAMP放射線免疫検定キットRIA(NEK-033, DuPont/NEN Research Products, 549 Albany St., ボストン, MA 02118)を用いて、透明な溶解産物をcAMP RIA検定用緩衝液(キット中に含まれる)中で1:10に希釈後に測定する。典型的には、それら細胞を、1対数増加量で6~8濃度の試験化合物を用いて処理する。EC50計算は、用量反応曲線の直線部分について線形回帰分析を用いる計算器で行われる。

【0067】参考文献:

1. Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J.E. Fairbairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. および Gil, D.W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype. *Mol. Pharmacology* 46:213-220.

【0068】プロスタグランジンE₂受容体への結合に関する検定

膜標品: 操作は全て、4°Cで行われる。プロスタグランジンE₂ 1型受容体(EP₁)、2型(EP₂)、3型(EP₃)または4型(EP₄)受容体を発現するトランスフェクションされた細胞を採取し、緩衝液A[50 mM トリス-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM Pefabloc ペプチド(Boehringer Mannheim Corp., インディアナポリス, IN), 10 µM Phosphoramidon ペプチド(Sigma, セン

ト・ルイス, MO), 1 µM ペプスタチンA ペプチド(Sigma, セント・ルイス, MO), 10 µM エラスタチナール ペプチド(Sigma, セント・ルイス, MO), 100 µM アンチパイン ペプチド(Sigma, セント・ルイス, MO)]中に細胞200万個/mlまで懸濁させる。それら細胞を、Branson Sonifier (#250型, Branson Ultrasonics Corporation, ダンバリー, CT)を用いた音波処理によって15秒間2回の噴出で溶解させる。溶解していない細胞および破片は、100×gで10分間の遠心分離によって除去する。次に、膜を45,000×gで30分間の遠心分離によって採取する。ペレット状の膜を、緩衝液A中3~10 mg/mlのタンパク質に再懸濁させるが、そのタンパク質濃度は、Bradfordの方法[Bradford, M., *Anal. Biochem.*, 72, 248(1976)]によって決定される。次に、再懸濁された膜を、使用するまで-80°Cで保存する。

【0069】結合検定: 上のように調製される凍結した膜を融解し、上の緩衝液A中で0.5 mg/ml(ラットEP2用)または0.3 mg/ml(ラットEP4用)まで希釈する。1容量の膜標品を、0.05容量の試験化合物または緩衝液および1容量の緩衝液A中3 nM ³H-プロスタグランジンE₂(#TRK431, Amersham, アーリントン・ハイツ, IL)と混合する。その混合物(全量205 µL)を25°Cで1時間インキュベートする。次に、それら膜を、Tomtec ハーベスター(Mach II/96型, Tomtec, オレンジ, CT)を用いるGF/Cガラス繊維フィルター(#1205-401, Wallac, ゲイサースバーグ, MD)を介する濾過によって回収する。結合した³H-プロスタグランジンE₂を含む膜は、フィルターによって捕まえられるが、緩衝液および結合していない³H-プロスタグランジンE₂は、フィルターを通過して廃棄される。次に、それぞれの試料を、3 mlの50 mM トリス-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTAを用いて3回洗浄する。次に、それらフィルターを電子オーブン中で加熱することによって乾燥させる。膜に結合した³H-プロスタグランジンの量を測定するために、それら乾燥したフィルターを、シンチレーション液が入ったプラスチックバッグ中に入れ、LKB 1205 Betaplate リーダー(Wallac, ゲイサースバーグ, MD)中で計数する。IC50は、特異的に結合した³H-プロスタグランジンE₂の50%を置き換えるのに必要な試験化合物の濃度から決定される。

【0070】ラットEP2またはEP4プロスタグランジンE₂受容体を発現する293S細胞を、当業者に知られている方法によって生じさせる。典型的には、公表された完全長さ受容体の5'および3'末端に該当するPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)プライマーを、上に開示される周知の方法によって製造し、EP2およびEP4両方の受容体に関するラット腎からの全RNAを用

いる RT-PCR 反応で用いる。

【0071】ラット EP2 受容体の完全長さコーディング配列を、Nemoto ら、Prostaglandins, 1997, 54, 713-725 に開示されたように製造する。ラット EP4 受容体の完全長さコーディング配列を、Sando ら、Biochem. Biophys. Res. Comm., 1994, 200, 1329-1333 に開示されたように製造する。これら完全長さ受容体を用いて、EP2 および EP4 受容体を発現する 293S 細胞を調製する。

【0072】EP₁ 受容体の完全長さコーディング配列を、Funk ら、Journal of Biological Chemistry, 1993, 268, 26767-26772 に開示されたように製造する。EP₂ 受容体の完全長さコーディング配列を、Regan ら、Molecular Pharmacology, 1994, 46, 213-220 に開示されたように製造する。EP₃ 受容体の完全長さコーディング配列を、Regan ら、British Journal of Pharmacology, 1994, 112, 377-385 に開示されたように製造する。EP₄ 受容体の完全長さコーディング配列を、Bastien, Journal of Biological Chemistry, 1994, 269, 11873-11877 に開示されたように製造する。これら完全長さ受容体を用いて、EP₁、EP₂、EP₃ および EP₄ 受容体を発現する 293S 細胞を調製する。

【0073】ヒト EP₁、EP₂、EP₃ または EP₄ プロスタグランジン E₂ 受容体を発現する 293S 細胞を、当業者に知られている方法によって生じさせる。典型的には、公表された完全長さ受容体の 5' および 3' 末端に該当する PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) プライマーを、上に開示される周知の方法によって製造し、原料としてヒト腎 (EP₁ に関して)、ヒト肺 (EP₂ に関して)、ヒト肺 (EP₃ に関して) またはヒトリンパ球 (EP₄ に関して) からの全 RNA を用いる RT-PCR 反応で用いる。PCR 産物を、TA オーバーハング法によって PCR2.1 (Invitrogen, カールズバッド, CA) 中にクローン化し、クローン化された受容体の識別は、DNA 配列決定によって確かめられる。

【0074】293S 細胞 (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) を、エレクトロポレーションによって pcDNA3 中のクローン化受容体を用いてトランスフェクションする。受容体を発現する安定な細胞系を、G418 を用いたトランスフェクションされた細胞の選択にしたがって樹立する。

【0075】最大数の受容体を発現するクローン細胞系は、競合物質として未標識 PGE₂ を用いる全細胞³ H-PGE₂ 結合検定にしたがって選択される。

骨折治癒検定

全身投与後の骨折治癒への作用に関する検定

骨折法：3ヶ月齢の Sprague-Dawley ラットを、ケタミンを用いて麻酔する。右脛骨または大腿骨の近位部分の前内側面上を 1 cm 切開する。次に、脛骨手術法を記載する。骨を切開し、前後の内側 2 mm の脛骨粗面の遠位

面から 4 mm 近位のところに 1 mm の穴をあける。髄質内釘固定を、0.8 mm ステンレス鋼管を用いて行う (最大荷重 36.3 N, 最大剛性 61.8 N/mm, 骨と同様の条件下で試験される)。髄管のリミングは行わない。標準化され閉じられた骨折は、プラントジョー (blunt jaws) を有する特別に設計された調節可能な鉗子を用いて三点曲げを行うことによって脛腓骨接合部より 2 mm 上に生じる。柔組織損傷を最小限にするために、骨折を転置させないように注意する。皮膚は、モノフィラメントナイロン縫合によって閉じる。手術は無菌条件下で行う。全ての骨折のラジオグラフを釘固定直後に撮り、規定骨幹部分の外側に骨折があるまたははずれた釘を有するラットを除外する。残りの被験動物を、骨折治癒を調べる時点毎のサブグループそれぞれに 10~12 匹の被験動物を含む次の群に無作為に分ける。第一群には、ビヒクル (水: 100% エタノール = 95:5) の強制飼養を 1 ml/ラットで毎日与えるが、他の群には、0.01~100 mg/kg/日の試験される化合物 (1 ml/ラット) の強制飼養を 10 日間、20 日間、40 日間および 80 日間毎日与える。

【0076】10 日目、20 日目、40 日目および 80 日目に、各群からの 10~12 匹のラットを、ケタミンを用いて麻酔し、放血によって屠殺する。脛腓両骨を解剖によって摘出し、柔組織を全て取り去る。組織学的分析のために、それぞれ群に 5~6 匹のラットの骨を 70% エタノール中で保存し、ラジオグラフおよび実施される生体力学的試験のために、それぞれの群に別の 5~6 匹のラットの骨を緩衝化リンガー液 (+4°C, pH 7.4) 中で保存する。

【0077】組織学的分析：骨折した骨の組織学的分析方法は、Mosekilde および Bak によって以前に公表されている (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27, 1993)。簡単にいうと、骨折部位を骨折線の両側 8 mm ところを鋸で切り、メタクリル酸メチル中に脱灰されない状態で包埋し、Reichert-Jung Polycut ミクロトーム上において前部切片を 8 μm 厚さで切断する。Masson-Trichrome で染色された中央前部切片 (脛骨および腓骨両方を含めた) を、処置を伴うおよび伴わない骨治癒への細胞および組織の応答の可視化に用いる。シリアスレッドで染色された切片は、仮骨構造の特性を示すのにおよび骨折部位の織布状骨と層状骨とを区別するのに用いられる。次の測定を行う。(1) 骨折裂一骨折部分の皮質骨末端間の最短距離として測定される、(2) 仮骨長さおよび仮骨径、(3) 仮骨の全骨容量面積、(4) 仮骨面積内の組織面積当たりの骨組織、(5) 仮骨中の線維組織、および (6) 仮骨中の軟骨面積。

【0078】生体力学的分析：生体力学的分析方法は、Bak および Andreassen によって以前に公表されている

(The Effects of Aging on Fracture Healing in Rat s. Calcif Tissue Int 45:292-297,1989)。簡単にいうと、生体力学的試験の前に、全ての骨折のラジオグラフを撮る。治癒する骨折の機械的性状を、破壊的三点または四点曲げ試験法によって分析する。最大荷重、剛性、最大荷重でのエネルギー、最大荷重での撓み、および最大応力を測定する。

【0079】局所投与後の骨折治癒への作用に関する検定

骨折法：約2歳の雌または雄ビーグル犬を、実験において麻酔下で用いる。横橈骨骨折を、Lenehan ら (Lenehan, T.M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J Orthop Res 3:499-507;1985) によって記載のように、三点曲げで徐々に連続的に荷重することによって生じさせる。骨折部位を介してワイヤを引いて、骨の完全な解剖学的崩壊を確実にする。次に、その骨折部位へのプロスタグランジンアゴニストの局所供給を、徐放ペレットによって供給される化合物の徐放によって、またはペーストゲル溶液若しくは懸濁液のような適当な製剤中での化合物の投与によって、10、15または20週間行う。

【0080】組織学的分析：骨折した骨の組織学的分析方法は、Peter ら (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. J.Orthop.Res. 14:74-70,1996)、および Mosekilde および Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14:19-27,1993) によって以前に公表されている。簡単にいうと、屠殺後、骨折部位を骨折線の両側3cmところを鋸で切り、メタクリル酸メチル中に脱灰されない状態で包埋し、Reichert-Jung Polycut ミクロトーム上において前部切片を8μm厚さで切断する。Masson-Trichrome で染色された中央前部切片（脛骨および腓骨両方を含めた）を、処置を伴うおよび伴わない骨治癒への細胞および組織の応答の可視化に用いる。シリアスレッドで染色された切片は、仮骨構造の特性を示すのにおよび骨折部位の織布状骨と層状骨とを区別するのに用いられる。次の測定を行う。（1）骨折裂—骨折部分の皮質骨末端間の最短距離として測定される、（2）仮骨長さおよび仮骨径、（3）仮骨の全骨容量面積、（4）仮骨面積内の組織面積当たりの骨組織、（5）仮骨中の線維組織、および（6）仮骨中の軟骨面積。

【0081】生体力学的分析：生体力学的分析方法は、Bak および Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int 45:292-297,1989)、および Peter ら (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of Alendronate on Fracture Healing An

d Bone Remodeling In Dogs. J.Orthop.Res. 14:74-70, 1996) によって以前に公表されている。簡単にいうと、生体力学的試験の前に、全ての骨折のラジオグラフを撮る。治癒する骨折の機械的性状を、破壊的三点または四点曲げ試験法によって分析する。最大荷重、剛性、最大荷重でのエネルギー、最大荷重での撓み、および最大応力を測定する。

【0082】本発明の方法によるEP4受容体選択的アゴニストの投与は、EP4受容体選択的アゴニストを全身におよび／または局所に（例えば、骨折、骨切術または整形手術部位に）供給するいずれの様式にもよることができる。これら方法には、経口経路、非経口、十二指腸経路等が含まれる。概して、本発明の化合物は経口投与されるが、例えば、経口投与が標的に不適切である場合または患者が薬物を経口摂取できない場合、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、経皮、皮下、直腸または髄内）を用いてよい。

【0083】本発明の方法は、EP4受容体選択的アゴニストの局所適用（例えば、骨折または骨切術の部位に）による骨折および骨切術の治癒の処置および促進に用いられる。本発明のEP4受容体選択的アゴニストは、骨折または骨切術の部位に、例えば、適当な溶媒（例えば、ラッカセイ油のような油状溶媒）中の化合物の軟骨成長板への注射によってかまたは、開放手術の場合、骨口ウ、鉍質除去された骨粉、ポリマー性骨セメント、骨シーラント等のような適当なビヒクル、担体または希釈剤中の化合物のそれへの局所適用によって使用される。或いは、局所適用は、適当な担体または希釈剤中の化合物の溶液または分散液を、ダクロンメッシュ、ジェルフフォームおよび異種骨 (k i e l b o n e) のような整形手術において慣用的に用いられる固体若しくは半固体のインプラントまたはプロテーゼの表面上に適用することによって、またはその中に包含させることによって行うことができる。

【0084】いずれにせよ、投与される化合物の量およびタイミングは、当然ながら、治療される対象、苦痛の重症度、投与方式および処方する医師の判断に依るであろう。したがって、患者毎の変動ゆえに、本明細書中に与えられる投薬量は指針であり、医師が、患者に適切であると考える処置（例えば、骨量増加）を達成するための薬品化合物の用量を滴定してよい。望まれる処置の度合いを考える場合、医師は、骨量出発レベル、患者の年齢、既往症の存在、更には、他の疾患（例えば、心臓血管病）の存在のような様々な因子を比較検討しなければならない。

【0085】概して、（本明細書中の前に引用される世界保健機構研究に詳述されるように）骨折閾値より高いレベルまで骨量を増加させるのに充分である一定量のEP4受容体選択的アゴニストが用いられる。

【0086】本発明の方法で用いられるEP4受容体選

択的アゴニスト化合物は、概して、少なくとも1種類の本発明の化合物を、薬学的に許容しうるビヒクルまたは希釈剤と一緒に含む医薬組成物の形で投与される。したがって、EP4受容体選択的アゴニストは、いずれか慣用的な経口、鼻腔内、非経口、直腸または経皮用の剤形で個々に投与することができる。

【0087】経口投与に関して、医薬組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤等の形をとることができる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムのような様々な賦形剤を含有する錠剤は、デンプン、好ましくは、バレイショまたはタピオカデンプンおよびある種の錯ケイ酸塩のような種々の崩壊剤と、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアガムのような結合剤と一緒に用いられる。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤は、しばしば、錠剤成形用に極めて有用である。同様の種類の固形組成物は、充填ゼラチン軟および硬カプセル剤中の充填剤としても用いられ、これに関して好ましい材料には、ラクトースすなわち乳糖、更には、高分子量ポリエチレングリコールも含まれる。水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が経口投与用に望まれる場合、本発明の組成物は、種々の甘味剤、着色剤、着色剤、乳化剤および／または懸濁化剤、更には、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびそれらのいろいろな類似の組合せのような希釈剤と混合することができる。

【0088】非経口投与用には、ゴマ油若しくはラッカセイ油中または水性プロピレングリコール中の液剤、更には、該当する水溶性塩の滅菌水性液剤を用いることができる。このような水性液剤は、必要ならば適当に緩衝化してよいし、充分な食塩水またはグルコースを用いて液体希釈剤を最初に等張にさせてよい。これら水性液剤は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内注射用に特に適している。これに関して、用いられる滅菌水性基剤はいずれも、当業者に周知の標準的な技法によって容易に入手可能である。

【0089】経皮（例えば、局所）投与用には、（通常は、約0.1%～5%濃度の）他の場合には上の非経口用液剤と同様の希釈菌水性または部分水性液剤を製造する。ある一定量の活性成分を含む各種医薬組成物を製造する方法は、当業者に知られているし、または本開示に照らして明らかであろう。医薬組成物を製造する方法の例については、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, イーストン, Pa., 第19版（1995）を参照されたい。

【0090】実験プロトコル

この実験の目的は、EP4受容体選択的アゴニスト、具体的には、7-（2-（3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル）-5-オキソピロリジン-1-イル）-ヘプタン酸が、OVXラットモデルにおいて骨量を回復するこ

とができるかどうか確認することである。

【0091】Sprague-Dawley 雄ラットに、3ヶ月齢で卵巣摘出術（OVX）を施した。OVXから10ヶ月後、それらラットを、ビヒクルまたは7-（2-（3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル）-5-オキソピロリジン-1-イル）-ヘプタン酸を30mg/kg/日で用いた皮下注射によって28日間処置した。それらラットを剖検した。各ラットから剖検時に右大腿骨を取り出し、“Regional High Resolution Scan”ソフトウェア（Hologic Inc., ウォルサム, MA）を装備した二重エネルギーX線吸収法（DEXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., ウォルサム, MA）を用いて走査した。走査視野寸法は5.08x1.902cmであったが、分解能は0.0254x0.0127cmであり、走査速度は7.25mm/秒であった。大腿骨走査画像を分析した。全大腿骨（WF）、遠位大腿骨幹端（DFM）および大腿骨幹（FS）の骨鉱質含量（BMC）および骨鉱質密度（BMD）を、H.Z.Ke ら, Droloxifen e, a New Estrogen Antagonist/Agonist, Prevents Bone Loss in Ovariectomized Rats, ENDOCRINOLOGY 136:2435-2441, 1995 に記載の方法によって測定した。

【0092】実験結果および考察

ビヒクルで処置されたOVXラットと比較すると、7-（2-（3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル）-5-オキソピロリジン-1-イル）-ヘプタン酸で処置されたOVXラットは、17%まで増加した全大腿骨BMC、13%まで増加した全大腿骨BMD、8%まで増加した遠位大腿骨BMC、8%まで増加した遠位大腿骨BMD、20%まで増加した大腿骨幹BMCおよび18%まで増加した大腿骨幹BMDを示した。7-（2-（3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル）-5-オキソピロリジン-1-イル）-ヘプタン酸で処置されたラットにおいて、PGE2様副作用は認められなかった。

【0093】このデータは、EP4受容体選択的PGE2アゴニストである7-（2-（3-ヒドロキシ-4-フェニルブチル）-5-オキソピロリジン-1-イル）-ヘプタン酸が、慢性的骨減少症のOVXラットにおいて骨形成を刺激し且つ骨を回復することを示している。

【0094】一般的な実験手順

NMRスペクトルは、陽子核について、Varian Unity 400スペクトロメーター（Varian Co., パロ・アルト, カリフォルニア州）上において約23℃、400MHzで記録した。化学シフトはppmで表す。ピーク形状は、次のように示される。s, 一重線；d, 二重線；t, 三重線；q, 四重線；m, 多重線；bs=幅広一重線。大気圧化学イオン化（APCI）質量スペクトルは、Fisons Platform II スペクトロメーターで得られた。塩素または臭素含有イオンの強度が記載されている場合、予想強度比が得られたが（³⁵Cl/³⁷Cl含有イオンに関して約3:1および⁷⁹Br/⁸¹Br含有イオン

に関して1:1)、低い方の質量イオンだけの強度を与える。

【0095】中圧クロマトグラフィーは、Biotage 精製システム (Biotage, Dyax Corporation, シャーロットビル, バージニア州) を用いて窒素圧下で行われた。フラッシュクロマトグラフィーは、Baker Silica Gel (40 m) (J.T.Baker, フィリップスバーグ, N. J.) かまたは Silica Gel 60 (EM Sciences, ギブズタウン, N. J.) を用いて、ガラスカラム中において低窒素圧下で行われた。放射状クロマトグラフィーは、Chromatotron (7924 T型, Harrison Research) を用いて行われた。分離用クロマトグラフィーは、Analtech Uniplates Silica Gel GF (20 x 20 cm) (Analtech, Inc. ニューアーク, DE) を用いて行われた。反応溶媒として用いられるジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF) およびジクロロメタン (CH_2Cl_2) は、Aldrich Chemical Company (ミルウォーキー, ウィスコンシン州) によって供給される無水等級であった。“濃縮される”という用語は、ロータリーエバポレーターにおける水吸引圧での溶媒の除去を意味する。‘h’ という略語は時間を表す。“TBAF” という用語は、フッ化テトラブチルアンモニウムを意味する。“DMAP” という用語は、ジメチルアミノピリジンの意味する。“ジクロロメタン” および“塩化メチレン” という用語は同義語であり、本明細書において、および実施例および製造例において同じ意味に用いられる。

【0096】

【実施例】 実施例 1

7- {2S- [4- (3-クロロフェニル) -3R-ヒドロキシブチル] -5-オキソピロリジン-1-イル} -ヘプタン酸

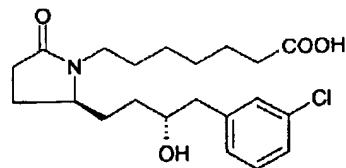
【0097】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.27-7.15 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 5H), 1.79 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.47-1.20 (m, 9H); MS 420.2 (M+1), 418.2 (M-1).

【0100】工程 B: 7- {2R- [4- (3-クロロフェニル) -3S-ヒドロキシブチル-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} -ヘプタン酸エチルエステル

7- {2R- [4- (3-クロロフェニル) -3-オキソブチル-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} -ヘプタン酸エチルエステル (2.1 g, 5.0 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (200 mL) 中溶液に、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (トルエン中 1M, 5 mL, 5 mmol) を加え、その溶液を -45°C まで冷却した。その反応混合物を 20 分間攪拌し、カテコールボラン (THF 中 1M, 15 mL, 15 mmol) を加えた。その反応混合物を -45°C で

【化9】



【0098】工程 A: 7- {2R- [4- (3-クロロフェニル) -3-オキソブチル-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} -ヘプタン酸エチルエステル [3- (3-クロロフェニル) -2-オキソプロピル] -ホスホン酸ジメチルエステル (2.66 g, 9.63 mmol) の THF (35 mL) 中溶液に、0°C で、NaH (油中 60 重量%, 426 mg, 10.7 mmol) を少しずつ加えた。その反応混合物を室温で 40 分間攪拌した。その反応混合物を 0°C まで冷却し、そして 7- (2R-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル) -ヘプタン酸エチルエステル (推定 10.6 mmol, 製造例 7 に記載の方法によるが、いろいろな量の試薬を用いて製造される) の THF 中溶液を加え、その反応を 18 時間攪拌した。AcOH を加え、その反応混合物を EtOAc を用いて希釈した。その有機溶液を、飽和 NaHCO_3 溶液 (2x)、水 (1x) およびブライン (1x) を用いて逐次的に洗浄した。有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。その残留物を、中圧クロマトグラフィーにより、トルエン中 15% アセトンを用いて溶離して精製して、7- {2R- [4- (3-クロロフェニル) -3-オキソブチル-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} -ヘプタン酸エチルエステル (2.26 g) を生じた。

【0099】

【化10】

8 時間攪拌した。水性 HCl (1N, 100 mL) を加え、その反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。酸性の水性層を分離し、有機溶液を、氷冷 1N NaOH (2x) の次にブライン (1x) を用いて洗浄した。その有機溶液を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー (1:1 EtOAc : ヘキサン ~ ヘキサン 中 80% EtOAc) による精製によって、7- {2R- [4- (3-クロロフェニル) -3S-ヒドロキシブチル-1-エニル] -5-オキソピロリジン-1-イル} -ヘプタン酸エチルエステル (800 mg) を、 $^1\text{H NMR}$ により 3S:3R アルコールジアステレオマーの約 6:1 混合物として生じた。

【0101】

【化11】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23-7.17 (m,

3H), 7.06 (m, 1H), 5.67 (dd, 1H), 5.46 (dd, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.08 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.41-2.12 (m, 5H), 1.70-1.20 (m, 13H); MS 422.3 (M+1).

【0102】工程C: 7-〔2S-〔4-〔3-クロロフェニル〕-3R-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル
 7-〔2R-〔4-〔3-クロロフェニル〕-3S-ヒドロキシブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル (800 mg, 1.90 mmol) の EtOH (50 mL) 中溶液に、炭素上10%パラジウム (80 mg) を加えた。その反応混合物を、Parr シェーカー上において45 psiで4.5時間水素化した。その触媒を、EtOHの助けに

より Celite (登録商標) を介する濾過によって除去した。中圧クロマトグラフィー (1:1ヘキサン: EtOAc ~ 4:1 EtOAc:ヘキサン) による精製によって、7-〔2S-〔4-〔3-クロロフェニル〕-3R-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル (625 mg) を生じた。

【0103】

【化12】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27-7.21 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.47-2.25 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.92-1.22 (m, 17H); MS 424.3 (M+1).

【0104】工程D: 7-〔2S-〔4-〔3-クロロフェニル〕-3R-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸
 7-〔2S-〔4-〔3-クロロフェニル〕-3R-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル (595 mg, 1.40 mmol) の EtOH (25 mL) 中溶液に、2N NaOH (6 mL) を加えた。その反応を室温で24時間攪

拌し、そして最初の容量の約3/4まで真空中で濃縮した。水性1N HClを加えて約2のpHにした。その水溶液を塩化メチレン (3x) を用いて洗浄した。合わせた有機層を、水の次にブラインを用いて洗浄した。その有機溶液を乾燥させ (Mg SO₄)、濾過し、濃縮して、実施例1の標題化合物 (500 mg) を生じた。

【0105】

【化13】

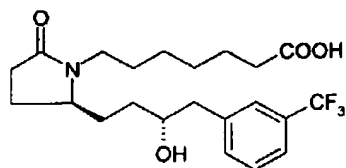
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26-7.18 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.66-1.22 (m, 13H); MS 398.2 (M+1), 394.2 (M-1).

【0106】実施例2

7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-〔3-トリフルオロメチルフェニル〕-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸

【0107】

【化14】



【0108】工程A: 7-〔2-オキソ-5R-〔3-オキソ-4-〔3-トリフルオロメチルフェニル〕-ブト-1-エニル〕-ピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル

実施例1の工程Aに記載の手順にしたがって、〔2-オキソ-3-〔3-トリフルオロメチルフェニル〕-プロピル〕-ホスホン酸ジメチルエステル (4.16 g, 13.40 mmol) およびNaH (油中60%, 590 mg, 14.7 mmol) から誘導される陰イオンを、7-〔2R-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル (推定14.74 mmol) と24時間にわたって反応させた。中圧クロマトグラフィー (ヘキサン中20%EtOAc ~ EtOAcの溶媒勾配) による精製によって、7-〔2-オキソ-5R-〔3-オキソ-4-〔3-トリフルオロメチルフェニル〕-ブト-1-エニル〕-ピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル (4.29 g) を生じた。

【0109】

【化15】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.52 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.44-1.20 (m, 9H); MS 454.2 (M+1), 452.2 (M-1).

【0110】工程B：7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル

7-〔2-オキソ-5R-〔3-オキソ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブト-1-エニル〕-ピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル（1.5g, 3.31mmol）および（R）-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン（トルエン中1M, 0.5mL, 0.5mmol）のCH₂Cl₂（100mL）中溶液に、カテコールボラン（THF中1M, 9.9mL, 9.9mmol）を滴加した。その溶液を-45℃で24時間攪拌し、1N HClを加えた。その反応混合物を室温で1時間攪拌し、層を分離した。その水溶液をCH₂Cl₂（2x）を用いて洗浄し、合わせた有

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.35 (m, 4H), 5.72 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.09 (q, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.90 (d, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 5H), 1.70-1.21 (m, 13H); MS 458.3 (M+1), 454.3 (M-1).

【0112】工程C：7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル

実施例1の工程Cに記載の手順にしたがって、7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル（1.18g, 2.59mmol）のEtOH（50mL）中溶液を、Parr シェーカー上において炭素上10%パラジウム（120mg）の存在下の40~45psiで24

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.39 (m, 4H), 4.09 (q, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.68-1.21 (m, 16H).

【0114】工程D：7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸

実施例1の工程Dに記載の手順にしたがって、7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル（1.93g, 4.22mmol）を、EtOH（52mL）中の6N NaOH（26mL）を用いて24時間にわたって加水分

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.39 (m, 4H), 3.88 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.84 (m, 3H), 2.34 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.67-1.26 (m, 13H); MS 430.4 (M+1).

【0116】工程E：7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸のナトリウム塩

7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸（1.66g, 3.87m

mol）を、氷冷0.5N NaOHおよびブライン（2回）を用いて逐次的に洗浄した。有機溶液を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー（ヘキサン中50%EtOAc~ヘキサン中60%EtOAc~ヘキサン中80%EtOAc~EtOAc~CH₂Cl₂中5%MeOH）による精製によって、7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル（1.23g）を、HPLCにより3S：3Rアルコールジアステレオマーの約5：1混合物として生じた。

【0111】

【化16】

時間水素化した。中圧クロマトグラフィー（ヘキサン中50%EtOAc~EtOAc~CH₂Cl₂中1%MeOH~CH₂Cl₂中3%MeOH~CH₂Cl₂中5%MeOH~CH₂Cl₂中10%MeOH）による精製によって、7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチルエステル（1.08g）を生じた。

【0113】

【化17】

解した。中圧クロマトグラフィー（EtOAc~CH₂Cl₂中1%MeOH~CH₂Cl₂中3%MeOH~CH₂Cl₂中5%MeOH~CH₂Cl₂中10%MeOH）による精製によって、7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸（1.66g）を生じた。

【0115】

【化18】

mol）のEtOH（16mL）中溶液に、水（3mL）中のNaHCO₃（325mg, 3.87mmol）を加えた。その反応混合物を5時間攪拌し、真空中で濃縮した。その残留物をCH₂Cl₂（3x）と一緒に共沸させて、実施例2の標題化合物のナトリウム塩（1.698g）を生じた。

【0117】

【化19】

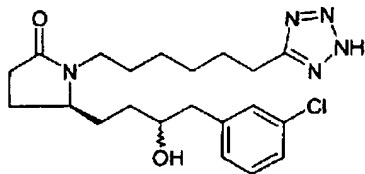
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.48 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 3.69 (m, 1H),
3.52 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 1.81 (m, 1H),
1.69-1.26 (m, 13H); MS 430.3 (M-Na+1), 428.2 (M-Na-1).

【0118】実施例3

5S-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ
ブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イ
ル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン

【0119】

【化20】



【0120】工程A: 7-{2R-[4-(3-クロロ
フェニル)-3-オキソブト-1-エニル]-5-オキ
ソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H), 7.17 (s,
1H), 7.06 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.50 (m,
1H), 2.72 (m, 1H), 2.46-2.20 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.40 (m, 4H),
1.24 (m, 2H).

【0122】工程B: 7-{2S-[4-(3-クロロ
フェニル)-3-オキソブチル]-5-オキソピロリジ
ン-1-イル}-ヘプタンニトリル

実施例1の工程Cに記載の手順にしたがって、MeOH
(40 mL)中の7-{2R-[4-(3-クロロフェ
ニル)-3-オキソブト-1-エニル]-5-オキソピ
ロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル(860 m
g, 2.31 mmol)を、炭素上10%パラジウム
(86 mg)の存在下において1時間水素化した。放射
状クロマトグラフィー(ヘキサン~ヘキサン中20%E
tOAc~ヘキサン中70%EtOAc)による精製に
よって、7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-
3-オキソブチル]-5-オキソピロリジン-1-イ
ル}-ヘプタンニトリル(730 mg)を生じた。

【0123】工程C: 7-{2S-[4-(3-クロロ
フェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロ
リジン-1-イル}-ヘプタンニトリル

$^1\text{H NMR}$
(CDCl_3) δ 7.22 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.78
(m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.31 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.65-1.22 (m, 14H); MS 377.3
(M+1).

【0125】工程D: 5S-[4-(3-クロロフェ
ニル)-3-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テ
トラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2
-オン

7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒド

ロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-
ヘプタンニトリル(730 mg, 1.94 mmol)、
トリメチルシリルアジド(0.63 mL, 0.475 m
mol)および酸化ジブチルスズ(96 mg, 3.87
mmol)のトルエン(30 mL)中溶液を、還流しな

【0121】

【化21】

7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3-オキ
ソブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプ
タンニトリル(730 mg, 1.87 mmol)のMe
OH(30 mL)中溶液に、0℃で、 NaBH_4 (35
mg, 0.921 mmol)を加えた。その反応混合物
を0℃で45分間攪拌し、水を加えた。揮発物を真空中
で除去し、残留する水溶液を塩化メチレンを用いて希釈
した。その有機溶液を、水の次にブラインを用いて洗浄
し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。中圧
クロマトグラフィー(1:1ヘキサン:EtOAc~E
tOAc~ CH_2Cl_2 中3%MeOH)による精製に
よって、7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3
-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イ
ル}-ヘプタンニトリル(730 mg)を生じた。

【0124】

【化22】

から18時間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物を CH_2Cl_2 を用いて希釈した。有機溶液を、1N HCl の次にブラインを用いて洗浄した。その有機溶液を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。その残留物を、中圧クロマトグラフィーにより、 $\text{EtOAc} \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中2% $\text{MeOH} \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中7% MeOH を用いて溶離して精製して、TMX錯体を生じた。その残留物を MeOH を用いて希釈し、2N HCl を加え、その溶液を40分間撹拌した。溶液を CH_2Cl_2 を用いて希釈し、有機層を、水の次にブラインを用いて洗

淨した。有機溶液を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物を、中圧クロマトグラフィーにより、 $\text{EtOAc} \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中7% MeOH を用いて溶離して精製して、5S-[4-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン(521mg)を生じた。

【0126】

【化23】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.23 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 3.85

(m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.96 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.44

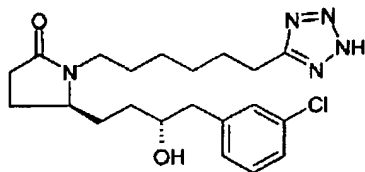
(m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.88-1.27 (m, 14H); MS 420.2 (M+1), 418.3 (M-1).

【0127】実施例4

5S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン

【0128】

【化24】



【0129】工程A: 7-{2-オキソ-5R-[3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブト-1-エニル]-ピロリジン-1-イル}-ヘプタン

ニトリル

実施例1の工程Aに記載の手順にしたがって、[2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピル]-ホスホン酸ジメチルエステル(2.68g, 8.64mmol)および NaH (油中60%, 400mg, 10mmol)から誘導される陰イオンを、7-(2R-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタンニトリル(推定10mmol)と18時間にわたって反応させた。中圧クロマトグラフィー(ヘキサン中30% $\text{EtOAc} \sim$ ヘキサン中80% EtOAc)による精製によって、7-{2-オキソ-5R-[3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブト-1-エニル]-ピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル(1.2g)を生じた。

【0130】

【化25】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.52 (m, 1H), 7.45

(m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.53

(m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 5H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (m, 4H),

1.24 (m, 2H); MS 407.2 (M+1), 405.3 (M-1).

【0131】工程B: 7-{2R-[3S-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブト-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル

7-{2-オキソ-5R-[3-オキソ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブト-1-エニル]-ピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル(1.14g, 2.81mmol)および(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(トルエン中1M, 0.42mL, 0.42mmol)の CH_2Cl_2 (112mL)中溶液に、-45℃で、カテコールボラン(THF 中1M, 8.4mL, 8.4mmol)を滴加した。その反応混合物を-45℃で18時間撹拌し、1N HCl を加えた。その反応混合物を室温で40分間撹拌し、層を

分離した。有機溶液を冷1N NaOH (3回)を用いて洗浄した。その有機溶液を、1N HCl 、水およびブラインを用いて逐次的に洗浄した。有機溶液を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー(1:1ヘキサン: $\text{EtOAc} \sim$ ヘキサン中80% EtOAc)による精製によって、7-{2R-[3S-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブト-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル(820mg)を、 $^1\text{H NMR}$ により約2.5:1比の3S:3Rアルコールジアステレオマーとして生じた。

【0132】

【化26】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51-7.38 (m, 4H), 5.72 (dd, 1H), 5.49 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.34 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.27 (m, 2H); MS 409.2 (M+1).

【0133】工程C：7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル

実施例1の工程Cに記載の手順にしたがって、MeOH（40mL）中の7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル（810mg）を、Parr シェーカー上におい

て炭素上10%パラジウム（100mg）の存在下の50psiで18時間水素化した。中圧クロマトグラフィー（1：1ヘキサン：EtOAc〜CH₂Cl₂中3%MeOH）による精製によって、7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル（720mg）を生じた。

【0134】

【化27】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.32 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65-1.37 (m, 11H), 1.30 (m, 2H); MS 411.2 (M+1).

【0135】工程D：5S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-1-〔6-（2H-テトラゾール-5-イル）-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン

実施例3の工程Dに記載の手順にしたがって、7-〔2S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル（710mg，1.73mmol）を、還流下で加熱されるトルエン（25mL）中のアジドトリメチルシラン（399mg，3.46mmol）および酸化ジブチルスズ（43mg，1.7mmol）と18時間反応させた。揮発物を真空中で除去

し、残留物をCH₂Cl₂を用いて希釈した。有機溶液を、1N HCl（2回）、水（1回）およびブライン（1回）を用いて逐次的に洗浄した。その有機溶液を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。その残留物を、中圧クロマトグラフィーにより、EtOAc〜CH₂Cl₂中2%MeOH〜CH₂Cl₂中8%MeOHを用いて溶離して精製して、5S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-1-〔6-（2H-テトラゾール-5-イル）-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン（450mg）を生じた。

【0136】

【化28】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44 (m, 4H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.01-2.73 (m, 5H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.86-1.23 (m, 14H); MS 454.4 (M+1), 452.4 (M-1).

【0137】工程E：5S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-1-〔6-（2H-テトラゾール-5-イル）-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オンのナトリウム塩

実施例2の工程Eに記載の手順にしたがって、5S-〔3R-ヒドロキシ-4-（3-トリフルオロメチルフェニル）-ブチル〕-1-〔6-（2H-テトラゾール

-5-イル）-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン（428mg，0.944mmol）のNaHCO₃（79mg，0.94mmol）を用いた処理によって、ナトリウム塩（430mg）を生じた。

【0138】

【化29】

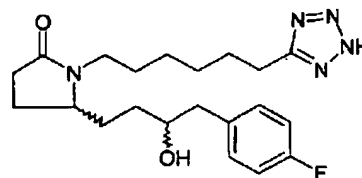
¹H NMR (CD₃OD) δ 7.48 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.86 (m, 5H), 2.30 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.84-1.27 (m, 14H); MS 454.4 (M-Na+1), 452.4 (M-Na-1).

【0139】実施例5

5-〔4-（4-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシブチル〕-1-〔6-（2H-テトラゾール-5-イル）-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン

【0140】

【化30】



【0141】工程A：7-〔2-〔3-（tert-ブチルジメチルシリニルオキシ）-4-（4-フルオロフェニル）-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-

ヘプタンニトリル

DMF (5 mL) 中の 5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オン (150 mg, 0.41 mmol) を、DMF (10 mL) 中の NaH (油中 60 重量%, 16 mg, 0.41 mmol) に加えた。1.5 時間後、DMF (5 mL) 中の 7-ブロモヘプタンニトリル (78 mg, 0.41 mmol) を加え、その反応混合物を 90°C で 2.5 時間撹拌した。水 (20 mL) を加え、その水溶液を EtOAc (4 x 15 mL)

L) を用いて洗浄した。合わせた有機溶液を、水 (2 x 15 mL) を用いて洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。その残留物を、中圧クロマトグラフィー (1:1 ヘキサン: EtOAc) によって精製して、7-{2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル (161 mg) を生じた。

【0142】

【化31】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.09 (m,

2H), 6.95 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.29 (m,

4H), 2.06 (m, 1H), 1.74-1.23 (m, 13H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (m, 3H), 0.19 (m, 3H); MS

475.1 (M+1).

【0143】工程B: 7-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル

7-{2-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル (158 mg, 0.333 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、0°C で、TBAF (THF 中 1M, 0.50 mL, 0.50 mmol) を加えた。その反応混合物を室温で 3 時間撹拌し、飽和水性 NaHCO₃ を加えた。

揮発物を真空中で除去した。残留する水溶液を CHCl₃ (4 x 5 mL) を用いて洗浄し、合わせた有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、中圧クロマトグラフィー (1:1 ヘキサン: EtOAc ~ EtOAc) によって精製して、7-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル (82 mg) を生じた。

【0144】

【化32】

¹H NMR (CDCl₃) δ

7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (m, 1H),

2.64 (m, 1H), 2.34 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.68-1.24 (m, 14H); MS 381.2 (M+1).

【0145】工程C: 5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン

実施例3の工程Dに記載の手順にしたがって、7-{2-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタンニトリル (71 mg, 0.197 mmol) を、還流下で加熱されるトルエン (10 mL) 中のアジドトリメチルシラン (45 mg, 0.394 mmol) および酸化ジブチルスズ (5 mg, 0.02 mmol) と 16 時間反応させた。追加のアジドトリメチルシラン (200 mL)

g) および酸化ジブチルスズ (50 mg) を加え、その反応混合物を還流下で 5 時間加熱した。その反応混合物を、1N HCl を用いて pH = 2 まで酸性にし (5 mL)、その水溶液を EtOAc (4 x 10 mL) を用いて洗浄した。合わせた有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー (EtOAc ~ 39:1 EtOAc: MeOH ~ 19:1 EtOAc: MeOH) による精製によって、実施例5Aの標題化合物 (39 mg) を生じた。

【0146】

【化33】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.53

(m, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.88-

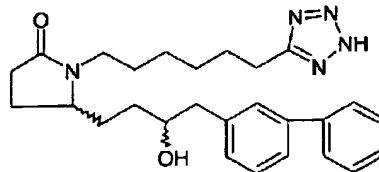
1.22 (m, 14H); MS 404.3 (M+1); 402.3 (M-1).

【0147】実施例6

5-(4-ビフェニル-3-イル-3-ヒドロキシブチル)-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン

【0148】

【化34】



【0149】工程A: 7-{2-[4-ビフェニル-3-イル-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-

－ブチル}－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル

実施例5の工程Aに記載の手順にしたがって、5－[4－ビフェニル－3－イル－3－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－ブチル}－ピロリジン－2－オン (239.1mg, 0.564mmol) および NaH MDS (THF中1M, 0.67mL, 0.67mmol) から誘導される陰イオンを、7－ブromoヘプタンニトリル (118mg, 0.620mmol) を用いて70℃で24時間アルキル化した。中圧クロマトグラフィー (CH₂Cl₂～CH₂Cl₂中1%MeOH～CH₂Cl₂中2%MeOH～CH₂Cl₂中4%MeOH) による精製によって、7－{2－[4－ビフェニル－3－イル－3－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－ブチル}－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル (187mg) を生じた。

MS 533.3 (M+1)。

【0150】工程B：7－[2－(4－ビフェニル－3

－イル－3－ヒドロキシブチル)－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル

実施例5の工程Bに記載の手順にしたがって、7－{2－[4－ビフェニル－3－イル－3－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－ブチル}－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル (187mg, 0.351mmol) を、TBAF (THF中1M, 0.53mL, 0.53mmol) を用いて脱保護した。その添加は0℃で行い、その反応混合物を室温で24時間攪拌した。中圧クロマトグラフィー (CH₂Cl₂～CH₂Cl₂中1%MeOH～CH₂Cl₂中2%MeOH～CH₂Cl₂中6%MeOH～CH₂Cl₂中10%MeOH) による精製によって、7－[2－(4－ビフェニル－3－イル－3－ヒドロキシブチル)－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル (85mg) を生じた。

【0151】

【化35】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (m, 1H), 7.51-7.33 (m, 4H), 7.21-

7.12 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 2H), 2.45-

2.30 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 1.73-1.25 (m, 14H)。

【0152】工程C：5－(4－ビフェニル－3－イル－3－ヒドロキシブチル)－1－[6－(2H－テトラゾール－5－イル)－ヘキシル}－ピロリジン－2－オン

実施例3の工程Dに記載の手順にしたがって、7－[2－(4－ビフェニル－3－イル－3－ヒドロキシブチル)－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル (109mg, 0.260mmol) を、還流下で加熱されるトルエン (5.3mL) 中のアジドトリメチルシラン (0.69mL, 0.52mmol) および 酸化ジブチルスズ (11mg, 0.044mmol) と

72時間反応させた。その反応混合物を冷却し、水を加えた。その混合物を、1N HCl を用いて pH=2 まで酸性にし、その水溶液を CH₂Cl₂ 中 5% MeOH (3回) を用いて洗浄した。合わせた有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー (1:1ヘキサン:EtOAc～EtOAc～CH₂Cl₂中2%MeOH～CH₂Cl₂中4%MeOH～CH₂Cl₂中8%MeOH) による精製によって、実施例6の標題化合物 (107mg) を生じた。

【0153】

【化36】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (m, 1H), 7.51-7.32 (m, 4H), 7.25-

7.13 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 3.74-3.50 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.50 (m,

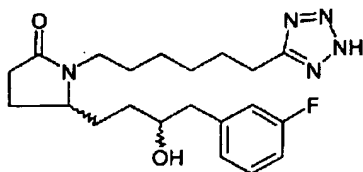
2H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.90-1.22 (m, 14H); MS 462.2 (M+1), 460.1 (M-1)。

【0154】実施例7

5－[4－(3－フルオロフェニル)－3－ヒドロキシブチル}－1－[6－(2H－テトラゾール－5－イル)－ヘキシル}－ピロリジン－2－オン

【0155】

【化37】



【0156】工程A：7－{2－[3－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－4－(3－フルオロフェニル)－ブチル}－5－オキソピロリジン－1－イル}－

ヘプタンニトリル

実施例5の工程Aに記載の手順にしたがって、5－[3－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－4－(3－フルオロフェニル)－ブチル}－ピロリジン－2－オン (250mg, 0.684mmol) および NaH MDS (THF中1M, 0.80mL, 0.80mmol) から誘導される陰イオンを、7－ブromoヘプタンニトリル (142mg, 0.748mmol) を用いて70℃で72時間アルキル化した。中圧クロマトグラフィー (1:1ヘキサン:EtOAc～EtOAc～CH₂Cl₂中5%MeOH) による精製によって、7－{2－[3－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－4－(3－フルオロフェニル)－ブチル}－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタンニトリル (261.7mg) を生じた。

【0157】

【化38】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.26 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.72-1.26 (m, 13H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); MS 475.3 (M+1).

【0158】工程B: 7-〔2-〔4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル

実施例5の工程Bに記載の手順にしたがって、7-〔2-〔3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(3-フルオロフェニル)-ブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (261.7 mg, 0.551 mmol) を、TBAF (THF中1 M, 0.83 mL, 0.83 mmol) を用いて脱保護

した。その添加は0℃で行い、その反応混合物を室温で24時間攪拌した。中圧クロマトグラフィー (CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1% MeOH~CH₂Cl₂中2% MeOH~CH₂Cl₂中4% MeOH) による精製によって、7-〔2-〔4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (141 mg) を生じた。

【0159】

【化39】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32 (m, 1H), 6.88 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 1.74-1.29 (m, 14H); MS 361.3 (M+1).

【0160】工程C: 5-〔4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル〕-1-〔6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン

実施例6の工程Cに記載の手順にしたがって、7-〔2-〔4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (141.3 mg, 0.392 mmol) を、還流下で加熱されるトルエン (8 mL) 中のアジドトリ

メチルシラン (0.210 mL, 1.57 mmol) および酸化ジブチルスズ (29 mg, 0.116 mmol) と72時間反応させた。中圧クロマトグラフィー (CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2% MeOH~CH₂Cl₂中4% MeOH~CH₂Cl₂中6% MeOH) による精製によって、実施例5Cの標題化合物 (101.5 mg) を生じた。

【0161】

【化40】

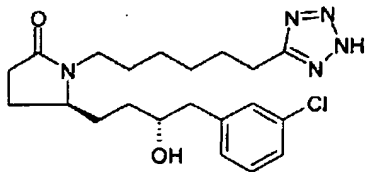
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.26 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.89-1.24 (m, 14H); MS 404.2 (M+1), 401.9 (M-1).

【0162】実施例8

5S-〔4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル〕-1-〔6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン

【0163】

【化41】



【0164】工程A: 7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-(3-クロロフェニル)-ブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル
7-〔2-オキソ-5R-〔3-オキソ-4-(3-クロロフェニル)-ブト-1-エニル〕-ピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (1.62 g, 4.34 mmol) のCH₂Cl₂ (200 mL) 中溶液に、-45

℃で、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (トルエン中1 M, 1.3 mL, 1.3 mmol) を加えた。20分間攪拌後、カテコールボラン (THF中1 M, 1.3 mL, 1.3 mmol) を滴加した。その反応を-45℃で16時間攪拌し、1 N HClを加えた。その混合物を室温まで加温し、層を分離した。有機溶液を冷1 N NaOH (3回) を用いて洗浄した。その有機溶液を、1 N HCl、水およびブラインを用いて逐次的に洗浄した。有機溶液を乾燥させ (Mg SO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー (1:1ヘキサン: EtOAc~CH₂Cl₂中20% MeOH) による精製によって、7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-(3-クロロフェニル)-ブト-1-エニル〕-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (536 mg) を、HPLCにより3S: 2Rアルコールの8: 2: 1混合物として生じた。

【0165】

【化42】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.24-7.17 (m, 3H),

7.07 (m, 1H), 5.69 (dd, 1H), 5.46 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.46 (m, 1H),

2.81 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.42

(m, 4H), 1.25 (m, 2H); MS 375 (M+1).

【0166】工程B: 7-〔2S-〔4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル

実施例4の工程Cに記載の順にしたがって、EtOH (30 mL) 中の7-〔2R-〔3S-ヒドロキシ-4-(3-クロロフェニル)-ブト-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (536 mg) を、炭素上10%パラジウム (60 mg) の

存在下で3.5時間水素化した。中圧クロマトグラフィー (1:1ヘキサン: EtOAc~CH₂Cl₂ 中20% MeOH) による精製によって、7-〔2S-〔4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (440 mg) を生じた。

【0167】

【化43】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (m, 3H), 7.08 (m, 1H),

3.83 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.39-2.29 (m,

4H), 2.11 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.68-1.39 (m, 11H), 1.29 (m, 2H); MS 377.2 (M+1).

【0168】工程C: 5S-〔4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-〔6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン

実施例3の工程Dに記載の順にしたがって、7-〔2S-〔4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタンニトリル (420 mg, 1.114 mmol)、トリメチルシリルアジド (257 mg, 2.23 mmol) および酸化ジブチルスズ (56 mg) のトルエン (30 mL) 中混合物を、還流しながら16時間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をMeOH中に溶解さ

せ、3N HClと一緒に3時間撹拌した。その反応を、水およびCH₂Cl₂を用いて希釈し、層を分離した。有機層を、水の次にブラインを用いて洗浄した。その有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー (EtOAc~CH₂Cl₂ 中2% MeOH~CH₂Cl₂ 中7% MeOH) による精製によって、5S-〔4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-〔6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル〕-ピロリジン-2-オン (311 mg) を生じた。

【0169】

【化44】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.22 (m, 3H), 7.08 (m, 1H),

3.86 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.96 (m, 3H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.45 (m,

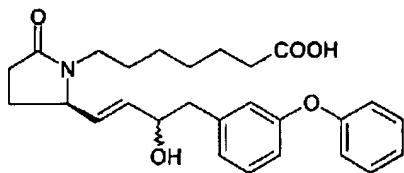
2H), 2.17 (m, 1H), 1.88-1.22 (m, 14H); MS 420.2 (M+1), 418.3 (M-1).

【0170】実施例9

7-〔2R-〔3-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブト-1-エニル]-5-オキソピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸

【0171】

【化45】



【0172】工程A: 7-〔2-オキソ-5R-〔3-オキソ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブト-1-エニル〕-ピロリジン-1-イル〕-ヘプタン酸エチル

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.28 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.83 (m,

1H), 6.62 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.51 (m,

1H), 2.68 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.24 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.54 (m,

2H), 1.43-1.20 (m, 9H).

【0174】工程B: 7-〔2R-〔3-ヒドロキシ-

4-(3-フェノキシフェニル)-ブト-1-エニル〕-

－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸エチルエステル

実施例3の工程Cに記載の手順にしたがって、7－{2－オキソ－5R－[3－オキソ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブト－1－エニル]－ピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸エチルエステル(215mg, 0.451mmol)を、EtOH(3mL)中のNaBH₄(17mg, 0.45mmol)と0℃で4時間にわた

って反応させた。中圧クロマトグラフィー(EtOAc)による精製によって、7－{2R－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブト－1－エニル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸エチルエステル(167mg)を生じた。

【0175】

【化47】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33 (m, 2H), 7.25 (m,

1H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.45 (m,

1H), 4.37 (m, 1H), 4.10 (q, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (t, 2H),

2.15 (m, 1H), 1.70-1.21 (m, 13H).

【0176】工程C：7－{2R－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブト－1－エニル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸

実施例1の工程Dに記載の手順にしたがって、7－{2R－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブト－1－エニル]－5－オキソピロリジン－1

－イル}－ヘプタン酸エチルエステル(29mg, 0.060mmol)を、EtOH中の2M NaOH(4.0mL)を用いて室温で24時間にわたって加水分解して、標題化合物(20mg)を生じた。

【0177】

【化48】

¹H NMR (CDCl₃) δ

7.33-7.21 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.98-6.84 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.36

(m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.85-2.51 (m, 3H), 2.32 (m, 4H), 2.14 (m, 1H),

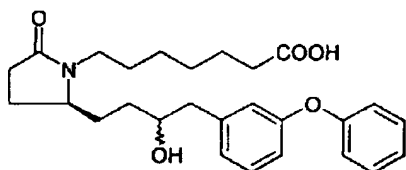
1.68-1.18 (m, 10H).

【0178】実施例10

7－{2S－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブチル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸

【0179】

【化49】

【0180】工程A：7－{2S－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブチル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸エチルエステル

実施例1の工程Cに記載の手順にしたがって、7－{2R－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブト－1－エニル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸エチルエステル(139mg, 0.290mmol)、MeOH(30mL)および炭素上10%パラジウム(14mg)の混合物を、Parrシェーカー上において50psiで18時間水素化した。中圧クロマトグラフィー(1：1ヘキサン：EtOAc)による精製によって、7－{2S－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブチル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸エチルエステル(86mg)を生じた。

【0181】

【化50】

¹HNMR (CDCl₃) δ 7.35-7.24 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.87 (m,

2H), 4.09 (q, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.42-2.24

(m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66-1.21 (m, 18H).

【0182】工程B：7－{2S－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブチル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－ヘプタン酸

実施例1の工程Dに記載の手順にしたがって、7－{2S－[3－ヒドロキシ－4－(3－フェノキシフェニル)－ブチル]－5－オキソピロリジン－1－イル}－

ヘプタン酸エチルエステル(86mg, 1.79mmol)を、MeOH中の2N NaOH(4mL)を用いて18時間にわたって加水分解して、標題化合物(62mg)を生じた。

【0183】

【化51】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33-7.23 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (m,

2H), 6.91 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.77 (m,

1H), 2.64 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64-1.21 (m, 13H).

【0184】製造例1

7-(2R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタンニトリル

工程A: 7-[2R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタンニトリル

NaH (油中60%, 3.836 g, 0.0959 mmol, 25 mLのDMFを用いて洗浄される)のDMF (250 mL)中混合物に、5R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピロリジン-2-オン (Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 2113) (20.00 g, 87.19 mmol)のDMF (50 mL)中溶液を加えた。その反応を室温で1.5時間攪拌し、7-ブromoヘプタンニトリル (16.574 g, 87.19

mmol)のDMF (50 mL)中溶液を加えた。その反応を90°Cで3時間攪拌した。その反応を室温まで冷却し、水 (750 mL)を加えた。その水溶液をEtOAc (4x250 mL)を用いて洗浄した。合わせた有機溶液を、水 (2x250 mL)を用いて洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配 (9:1ヘキサン:EtOAc~7:3ヘキサン:EtOAc~1:1ヘキサン:EtOAc)を用いた精製によって、7-[2R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタンニトリル (22.46 g)を生じた。

【0185】

【化52】

¹H NMR (CDCl₃) δ

3.69-3.55 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 6H), 1.31 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); MS 339.3 (M+1).

【0186】工程B: 7-(2R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタンニトリル
フッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (THF中1 M, 100.0 mL, 100.0 mmol)を、7-[2R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタンニトリル (22.39 g, 66.13 mmol)のTHF (400 mL)中溶液に0°Cで徐々に加えた。その反応を室温まで加温し、4時間攪拌した。飽和水性NaHCO₃ (250 mL)を加え、揮発物を真空中で除去した。残留する水溶液をCHCl₃ (4x200 mL)を

用いて洗浄した。合わせた有機溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配 (9:1ヘキサン:EtOAc~4:1ヘキサン:EtOAc~7:3ヘキサン:EtOAc~6:4ヘキサン:EtOAc~1:1ヘキサン:EtOAc~EtOAc~9:1EtOAc:MeOH)を用いた精製によって、7-(2R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタンニトリル (14.922 g)を生じた。

【0187】

【化53】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.78 (dd,

1H), 3.71-3.58 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.68-1.43 (m, 6H), 1.32 (m, 2H); MS 225.1 (M+1).

【0188】製造例2

7-(2R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸エチルエステル

工程A: 7-[2R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸エチルエステル

製造例1の工程Aに記載の手順にしたがって、DMF (600 mL)中の5R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ピロリジン-2-オン (30.000 g, 130.8 mmol)およびNaH (油中60%, 5.756 g, 143.9 mmol)から誘導され

る陰イオンを、7-ブromoヘプタン酸エチル (32.559 g, 137.3 mmol)と90°Cで3時間反応させた。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配 (9:1ヘキサン:EtOAc~4:1ヘキサン:EtOAc~7:3ヘキサン:EtOAc~6:4ヘキサン:EtOAc)を用いた精製によって、7-[2R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸エチルエステル (39.46 g)を生じた。

【0189】

【化54】

¹H

NMR (CDCl₃) δ 4.10 (q, 2H), 3.82 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65-1.28 (m, 6H), 1.23 (t, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); MS 386.2 (M+1).

【0190】工程B: 7-(2R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸エチルエステル

製造例1の工程Bに記載の手順にしたがって、7-[2

R-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸エチルエステル (39.46 g, 102.3 mmol)を、TBAF (THF中1 M, 154.0 mL, 154.0 m

mol)を用い、2.5時間の反応時間を用いて脱保護した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配(9:1ヘキサン:EtOAc~6:4ヘキサン:EtOAc~1:1ヘキサン:EtOAc~EtOAc~19:1EtOAc:MeOH)を用いた精製によって、7-(2

R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸エチルエステル(25.41g)を生じた。

【0191】

【化55】

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.10 (q, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.64 (m, 3H), 2.96 (m, 1H),

2.46 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.63-1.27 (m,

8H), 1.23 (t, 3H); MS 272.2 (M+1).

【0192】製造例3

[2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピル]-ホスホン酸ジメチルエステル

工程A: N-メトキシ-N-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド

N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.577g, 16.2mmol)のDMF(25mL)およびCH₂Cl₂(25mL)中の溶液に、0℃で、トリエチルアミン(2.25mL)を加えた。5分間攪拌後、3-トリフルオロメチルフェニル酢酸(3.0g, 14.7mmol)、HOBt(3.177g, 23.5mmol)およびDEC(塩化2-ジエチルアミノエチル塩酸塩, 3.10g, 16.2mmol)を加えた。その反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空中で濃縮した。残留物をEtOAcを用いて希釈し、その有機溶液を、1N NaOH(2回)、水およびブラインを用いて逐次的に洗浄した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィー(ヘキサン中20%EtOAc~ヘキサン中50%EtOAc)によって、N-メトキシ-N-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミドを

生じた。

【0193】工程B: [2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロピル]-ホスホン酸ジメチルエステル

メチルホスホン酸ジメチル(9.4g, 75.8mmol)のトルエン(80mL)中溶液に、-78℃で、n-BuLi(ヘキサン中2.5M, 28mL, 70mmol)を徐々に加えた。その反応混合物を1時間攪拌し、そしてN-メトキシ-N-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド(14.39g)のトルエン(50mL)中溶液を徐々に加えた。その反応混合物を2.5時間攪拌し、AcOH(40mL)を加えた。その反応混合物を室温まで加温し、水を加えた。有機層を、水の次にブラインを用いて洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。中圧クロマトグラフィー(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中2%MeOH)によって、製造例3の標題化合物(9.37g)を生じた。

【0194】

【化56】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.52 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.12 (d, 2H).

【0195】製造例4

[3-(3-クロロフェニル)-2-オキソプロピル]-ホスホン酸ジメチルエステル

適当な出発物質に置き換えて、製造例4の標題化合物を、製造例3に記載されたのと同様の手順にしたがって製造した。

【0196】製造例5

[3-(3-クロロフェニル)-2-オキソプロピル]-ホスホン酸ジメチルエステル

メチルホスホン酸ジメチル(17.93g, 144mmol)のTHF(270mL)中溶液に、-78℃で、n-BuLi(2.5M, 64.2mL, 160.6mmol)を徐々に加えた。その反応混合物を1時間攪拌し、そして(3-クロロフェニル)-酢酸メチルエステル(26.93g, 146mmol)を徐々に加えた。その反応混合物を室温まで暖め、24時間攪拌した。AcOH(15mL)を加え、揮発物を真空中で除去した。残留物をCH₂Cl₂を用いて希釈し、その有機溶液

を飽和水性NaHCO₃(3回)を用いて注意深く洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。中圧クロマトグラフィー(ヘキサン中20%EtOAc~EtOAc)による精製によって、標題化合物(9.28g)を生じた。

【0197】製造例6

テトラヒドロピロリジン-3, 5-ジオン

製造例6の標題化合物を、米国特許第4, 663, 464号に記載の手順にしたがって製造した。

【0198】製造例7

7-(2R-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸エチルエステル

7-(2R-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸エチルエステル(1.63g, 6.01mmol)のベンゼン(50mL)中溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.46g, 18.03mmol)およびDMSO(1.5mL, 24.04mmol)

1)を加えた。その溶液を0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸ピリジニウム(1.28g, 6.61mmol)を加えた。その反応混合物を0℃で15分間、次に室温で2時間攪拌した。その溶液を油状残留物から傾瀉除去した。残留物をベンゼン(3回)を用いて洗浄し、合わせたベンゼン洗液を真空中で濃縮して7-(2R-ホルミル-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸エチルエステルを生じ、これを更に精製することなく用いた。

【0199】製造例8

4-(3-{2-[4-ビフェニル-3-イル-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-プロピル)-安息香酸メチルエステル

工程A: 5-(3-ブロモ-3-オキソブチル)-ピロリジン-2-オン

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.11 (m, 4H), 6.24 (bs, 1H), 3.67 (s,

2H), 3.60 (m, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 3H).

【0201】工程B: 5-(3-ブロモ-3-ヒドロキシブチル)-ピロリジン-2-オン

5-(3-ブロモ-3-オキソブチル)-ピロリジン-2-オン(7.84g, 25.3mmol)のEtOH(130mL)中溶液に、0℃で、NaBH₄(480mg, 12.6mmol)を加え、その反応を0℃で2.5時間攪拌した。その反応を飽和水性塩化アンモニウムを用いて急冷した。水およびCH₂Cl₂を加えた。その水性層をCH₂Cl₂(3x)を用いて洗浄し、合わ

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.09 (m, 4H), 6.27 (d, 1H), 3.78 (m,

1H), 3.63 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.73-

1.42 (m, 5H); MS 312.2, 314.1 (M⁺).

【0203】工程C: 5-[3-ブロモ-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-オン

5-(3-ブロモ-3-ヒドロキシブチル)-ピロリジン-2-オン(6.76g, 21.6mmol)のDMF(86mL)中溶液に、塩化tert-ブチルジメチルシリル(3.59g, 23.8mmol)の次にイミダゾール(2.95g, 43.3mmol)およびDMA P(264mg, 2.16mmol)を加えた。その反応を24時間攪拌し、飽和水性塩化アンモニウムを用いて急冷した。その水溶液をEtOAc(3x)を用いて

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.70-1.35 (m, 5H), 0.82 (s, 9H), -0.06 (d, 3H), -0.24 (d, 3H); MS 426.2, 428.2 (M⁺).

【0205】工程D: 5-[4-ビフェニル-3-イル-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-オン

5-[3-ブロモ-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-オン(750

mg, 36mmol)のCH₂Cl₂(320mL)中溶液に、0℃で、臭化3-ブロモベンジルマグネシウム(Et₂O中0.25M, 155mL, 38.8mmol)を滴加した。その溶液を0℃で2時間攪拌し、飽和水性塩化アンモニウムを用いて急冷した。水性1NHClを加えて、pH=3にした。室温まで加温後、その水溶液をCH₂Cl₂(3x)を用いて抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配(1:1ヘキサン:EtOAc~EtOAc~CH₂Cl₂中5%MeOH)を用いた精製によって、5-(3-ブロモ-3-オキソブチル)-ピロリジン-2-オン(7.84g)を生じた。

【0200】

【化57】

せた有機抽出液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配(1:1ヘキサン:EtOAc~EtOAc~CH₂Cl₂中1%MeOH~CH₂Cl₂中3%MeOH~CH₂Cl₂中5%MeOH~CH₂Cl₂中8%MeOH)を用いた精製によって、5-(3-ブロモ-3-ヒドロキシブチル)-ピロリジン-2-オン(6.76g)を生じた。

【0202】

【化58】

洗浄し、合わせた有機抽出液を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配(CH₂Cl₂~CH₂Cl₂中1%MeOH~CH₂Cl₂中3%MeOH~CH₂Cl₂中5%MeOH~CH₂Cl₂中8%MeOH)を用いた精製によって、5-[3-ブロモ-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-オン(7.45g)を生じた。

【0204】

【化59】

mg, 1.76mmol)のDME(15mL)中溶液に、フェニルホウ酸(236mg, 1.93mmol)を加えた。酢酸パラジウム(26.8mg, 0.088mmol)およびトリ-オ-トリルホスフィン(39.5mg, 0.176mmol)を加えた後、Na₂CO₃

(37.3 mg, 3.52 mmol) の水 (1.8 mL) 中溶液を加えた。その反応を還流しながら 24 時間加熱した。その反応を冷却し、揮発物を真空中で除去した。残留物をブラインおよび EtOAc を用いて希釈した。その水溶液を EtOAc (3x) を用いて洗浄し、合わせた有機抽出液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配 (1:1 ヘキサン: EtOAc ~ EtOAc ~ CH₂Cl₂)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 1.73-1.38 (m, 5H), 0.83 (s, 9H), -0.03 (d, 3H), -0.16 (d, 3H); MS 424.3 (M+1).

【0207】製造例9

5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(3-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オン

工程A: 5-[4-(3-フルオロフェニル)-3-オキソブチル]-ピロリジン-2-オン

製造例8の工程Aに記載の手順にしたがって、テトラヒドロピロリジン-3, 5-ジオン (2 g, 14 mmol) を、塩化3-フルオロベンジルマグネシウム (Et₂O 中 0.25 M, 62 mL, 15.5 mmol) と

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 3H), 6.12 (bs, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.52 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H).

【0209】工程B: 5-[4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-ピロリジン-2-オン

製造例8の工程Bに記載の手順にしたがって、5-[4-(3-フルオロフェニル)-3-オキソブチル]-ピロリジン-2-オン (2.17 g, 8.71 mmol) を、NaBH₄ (165 mg, 4.35 mmol) を用いて還元した。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.27 (m, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.38 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 3H), 1.92 (d, J=4.15 Hz, 1H), 1.75-1.40 (m, 5H); MS 252.2 (M+1).

【0211】工程C: 5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(3-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オン

製造例8の工程Cに記載の手順にしたがって、5-[4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-ピロリジン-2-オン (2.23 g, 8.87 mmol) を、塩化 tert-ブチルジメチルシリル (1.47 g, 9.76 mmol) と反応させた。中圧クロマトグ

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23 (m, 1H), 6.88 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.70-1.38 (m, 5H), 0.84 (s, 9H), 0 (s, 3H), -0.2 (s, 3H).

【0213】製造例10

5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オン

1₂ 中 1% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 3% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 5% MeOH) を用いた精製によって、5-[4-ビフェニル-3-イル-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-オン (717.3 mg) を生じた。

【0206】

【化60】

2.5 時間にわたって反応させた。中圧クロマトグラフィーにより溶媒勾配 (1:1 ヘキサン: EtOAc ~ 2:1 EtOAc: ヘキサン ~ EtOAc ~ CH₂Cl₂ 中 2% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 10% MeOH) を用いた精製によって、5-[4-(3-フルオロフェニル)-3-オキソブチル]-ピロリジン-2-オン (2.1730 g) を生じた。

【0208】

【化61】

(1:1 ヘキサン: EtOAc ~ EtOAc ~ CH₂Cl₂ 中 1% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 3% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 6% MeOH) を用いた精製によって、5-[4-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-ピロリジン-2-オン (2.23 g) を生じた。

【0210】

【化62】

ラフィーにより溶媒勾配 (1:1 ヘキサン: EtOAc ~ EtOAc ~ CH₂Cl₂ 中 1% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 2% MeOH ~ CH₂Cl₂ 中 4% MeOH) を用いた精製によって、5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(3-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オン (2.84 g) を生じた。

【0212】

【化63】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.23 (m, 1H), 6.88 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.70-1.38 (m, 5H), 0.84 (s, 9H), 0 (s, 3H), -0.2 (s, 3H).

工程A: 5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブチル]-ピロリジン-2-オン

製造例8の工程Aに記載の手順にしたがって、テトラヒドロピロリジン-3, 5-ジオン (1.41 g, 10.

1 mmol) を、塩化 4-フルオロベンジルマグネシウム (Et_2O 中 0.25 M, 50 mL, 12.5 mmol) と 5 時間にわたって反応させた。中圧クロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 2% MeOH) による精製によって、5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ

ブチル]-ピロリジン-2-オン (2.64 g) を生じた。

【0214】

【化64】

$^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.34-2.15 (m, 3H), 1.82-1.61 (m, 3H).

【0215】工程 B: 5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-ピロリジン-2-オン 製造例 8 の工程 B に記載の手順にしたがって、5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソブチル]-ピロリジン-2-オン (2.64 g, mmol) を、 NaBH_4 (400 mg, mmol) を用いて室温で 1 時間還元した。追加の NaBH_4 (150 mg) を加え、その反応を 20 時間撹拌した。中圧クロマトグラフィーに

より溶媒勾配 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 2% MeOH $\sim \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中 4% MeOH) を用いた精製によって、5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-ピロリジン-2-オン (2.01 g) を生じた。

【0216】

【化65】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.14 (m,

2H), 6.98 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 4H), 1.72-1.47 (m, 5H).

【0217】工程 C: 5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オン 製造例 8 の工程 C に記載の手順にしたがって、5-[4-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブチル]-ピロリジン-2-オン (1.95 g, 7.79 mmol) を、塩化 tert-ブチルジメチルシリル (1.47

g, 9.76 mmol) と反応させた。中圧クロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 1% MeOH) による精製によって、5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)-ブチル]-ピロリジン-2-オンを生じた。

【0218】

【化66】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12 (m, 2H), 6.97 (m,

2H), 5.75 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 3H), 1.70-1.38 (m, 5H), 0.84 (s, 9H), -0.05 (d, 3H), -0.2 (d, 3H).

【0219】製造例 11

[2-オキソ-3-(3-フェノキシフェニル)-プロピル]-ホスホン酸ジメチルエステル

適当な出発物質に置き換えて、製造例 11 の標題化合物を、製造例 5 の化合物について記載されたのと同様に製造した。

【手続補正書】

【提出日】平成 12 年 12 月 22 日 (2000.12.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 哺乳動物の低骨量を示す状態を治療するための EP4 受容体選択的アゴニスト、そのプロドラッグ、または該 EP4 受容体選択的アゴニストまたは該プロドラッグの薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物。

【請求項 2】 前記状態が、骨粗鬆症、虚弱、骨粗鬆症骨折、骨欠損、小児特発性骨減少、歯槽骨減少、下顎骨減少、骨折、骨切術、歯周炎に関係した骨減少、または

プロテアーゼ内方成長である請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 3】 全身投与用である請求項 1 または 2 の医薬組成物。

【請求項 4】 局所投与用である含む請求項 1 または 2 の医薬組成物。

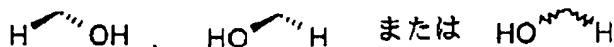
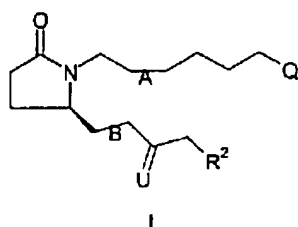
【請求項 5】 前記状態が虚弱である請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 6】 前記状態が骨粗鬆症である請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 7】 前記状態が骨折または骨粗鬆症骨折である請求項 2 の医薬組成物。

【請求項 8】 前記 EP4 受容体選択的アゴニストが、式

【化 1】



であり； R^2 は、 α -チエニル、フェニル、フェノキシ、一置換フェニルまたは一置換フェノキシであり、該置換基は、クロロ、フルオロ、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルまたは (C_1-C_3) アルキルであり； R^3 は、水素、 (C_1-C_5) アルキル、フェニルまたは p -ビフェニルであり； R^4 は、 COR^5 または SO_2R^5 であり；そして R^5 は、フェニルまたは (C_1-C_5) アルキルである）を有する化合物、そのプロドラッグ、または該化合物または該プロドラッグの薬学的に許容する塩を含む請求項1の医薬組成物。

【請求項9】 前記EP4受容体選択的アゴニストが、Qが5-テトラゾリルであり且つUが

【化3】



である式Iの化合物である請求項8の医薬組成物。

【請求項10】 前記化合物が、5R-(3S-ヒドロキシ-4-フェニルブト-1-エニル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オンである請求項9の医薬組成物。

【請求項11】 前記化合物が、5S-(3R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-1-[6-(1H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オンである請求項9の医薬組成物。

【請求項12】 前記化合物が、5S-(4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)ピロリジン-2-オンである請求項9の医薬組成物。

【請求項13】 前記化合物が、5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンである請求項9の医薬組成物。

【請求項14】 前記EP4受容体選択的アゴニストが、QがCOOHであり且つUが

【化4】



である式Iの化合物である請求項8の医薬組成物。

(式中、Qは、 $COOR^3$ 、 $CONHR^4$ またはテトラゾール-5-イルであり；Aは、単結合またはシス二重結合であり；Bは、単結合またはトランス二重結合であり；Uは、

【化2】



【請求項15】 前記化合物が、7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項14の医薬組成物。

【請求項16】 前記化合物が、7-[2R-(3S-ヒドロキシ-4-フェニルブト-1-エニル)-5-オキソピロリジン-1-イル]-ヘプタン酸である請求項14の医薬組成物。

【請求項17】 前記化合物が、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項14の医薬組成物。

【請求項18】 前記化合物が、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項14の医薬組成物。

【請求項19】 前記化合物が、7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項14の医薬組成物。

【請求項20】 前記化合物が、7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項14の医薬組成物。

【請求項21】 前記化合物が、7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸；7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸；7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸；5S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン；および5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンより選択される請求項8の医薬組成物。

【請求項22】 7-{2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソ

ピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸; 7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸; 5S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-1-[6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル]-ピロリジン-2-オン; および 5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンより選択される化合物。

【請求項23】 7-(2S-[3R-ヒドロキシ-4-(3-フェノキシフェニル)-ブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項22に記載の化合物。

【請求項24】 5S-(4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシルピロリジン-2-オンである請求項22に記載の化合物。

【請求項25】 7-(2S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-ヘプタン酸である請求項22に記載の化合物。

【請求項26】 7-{2S-[4-(3-クロロフェニル)-3R-ヒドロキシブチル]-5-オキソピロリジン-1-イル}-ヘプタン酸である請求項22に記載の化合物。

【請求項27】 5S-(3R-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ブチル)-1-(6-(2H-テトラゾール-5-イル)-ヘキシル)-ピロリジン-2-オンである請求項22に記載の化合物。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

A 6 1 P 43/00

1 1 2

C 0 7 D 207/27

403/06

F I

タームド (参考)

A 6 1 P 43/00

1 1 2

C 0 7 D 207/27

A

403/06

(72)発明者 ファチュール・ケ

アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 ブルース・アレン・レフカー

アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 デーヴィッド・デュアン・トンブソン

アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント